BEHANDELING VAN PERNICIEUSE ANAEMIE MET POEDER VAN GEDROOGDE VARKENSMAGEN

J. D. G. DU PREEZ

BEHANDELING VAN PERNICIEUSE ANAEMIE MET POEDER VAN GEDROOGDE VARKENSMAGEN

BEHANDELING VAN PERNICIEUSE ANAEMIE MET POEDER VAN GEDROOGDE VARKENSMAGEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS, **Dr. D. VAN EMBDEN**, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP WOENSDAG 18 JUNI 1930, DES NAMIDDAGS TE 4.30 UUR,

DOOR

JAN DIRK GIJSBERT DU PREEZ,

GEBOREN TE FOURIESBURG, O.V.S.

ZUID-AFRIKA.

N. V. SWETS & ZEITLINGER

KEIZERSGRACHT 471 - AMSTERDAM

Aan mijn Vrouw
en aan de nagedachtenis
van mijn Ouders.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/behandelingvanpe0000jdgd

VOORWOORD.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Lectoren van de Medische en Natuurphilosophische Faculteiten der Amsterdamsche Universiteit, mijn dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

In het bizonder geldt dit woord van oprechten dank U, Hooggeleerde Snapper, Hooggeachte Promotor. Het voorrecht om Uw assistent te mogen zijn en onder Uw leiding te promoveeren, stel ik op zeer hoogen prijs. Uw scherp inzicht heb ik steeds bewonderd en Uw groote werkkracht en ijver, zijn mij altijd een bezieling geweest. Aan dezen tijd, die ongetwijfeld van grooten invloed op mijn verdere leven zal zijn, zal ik steeds terugdenken met vreugde en met de grootste waardeering voor alles, wat het samenzijn met U mij gegeven heeft.

U Zeergeleerde Delprat, mijn hartelijken dank voor alles wat ik van U heb mogen leeren en voor de prettige wijze waarop U, als Chef de Clinique, weet om te gaan met Uw assistenten.

Ik dank U, Zeergeleerde Stumpff, voor de gelegenheid mij gegeven een patiënt op Uw afdeeling te observeeren. U, Zeergeleerden Foyer en Du Bois, mijn dank voor de patiënten die ik door Uw bemiddeling ter behandeling kreeg.

Mijn mede-assistenten en allen, die mij direct of indirect bij mijn werk gesteund hebben, betuig ik langs dezen weg mijn dank voor hun zeer gewaardeerde hulp en bijstand.

Een bizonder woord van dank en waardeering aan U, Zuster Post, en Uw trouwe helpsters, voor wat U op het gebied der verpleging gedaan heeft voor het welslagen dezer proeven.

Eindelijk, mijn hartelijken dank aan het Nederlandsche Volk, wiens gastvrijheid ik voor meer dan acht jaar heb mogen genieten. Ik heb mij in Nederland nooit een vreemdeling gevoeld en heb altijd mogen ondervinden dat de Z.-Afrikaner een bizondere plaats in het hart van het Nederlandsche Volk bekleedt. In dit verband noem ik vooral U, Hooggeachte Professoren Burger en Pont, en betuig ik U den dank van de Zuid-Afrikaansche kolonie voor wat U gedaan heeft en nog steeds doet voor de Z. Afrikaansche studenten in Nederland.

De behandeling van Pernicieuse Anaemie met poeder van Gedroogde Varkensmagen.

INLEIDING.

Het belangrijke pionierswerk van *Whipple* en zijn medewerkers heeft, onder meer, *Minot en Murphy* er toe gebracht, de levertherapie op groote schaal toe te passen bij lijders aan Pernicieuse Anaemie.

Zooals thans over de geheele wereld bekend is, zijn de resultaten van deze therapie in alle opzichten schitterend en inderdaad heeft de wetenschap op deze wijze deze zeer gevreesde ziekte voor een groot deel haar gevaar ontnomen.

Deze nieuwe geneeswijze heeft echter weinig bijgedragen tot een dieper inzicht in de aetiologie dezer ziekte, behalve dat de voorstanders der deficiency-theorie meenen vaster grond onder de voeten te hebben gekregen. Hoe het leverdiëet werkt, weet men eigenlijk niet.

Dit was dan ook voor *Castle* en *Locke* de spoorslag voor verdere onderzoekingen, waarbij zij getracht hebben een aetiologisch verband tusschen Achylia Gastrica en Pernicieuse Anaemie aan te toonen.

Castle ging in de eerste plaats uit van het bekende feit, dat Pernicieuse Anaemie steeds gepaard gaat met Achloorhydrie, dat dit laatste symptoom zich dikwijls openbaart eenige jaren vóór het optreden van een Pernicieuse Anaemie, en dat er in families waar Pernicieuse Anaemie voorkomt, percentsgewijze meer Achylie aangetroffen wordt dan onder de normale bevolking.

Terwijl *Cahn* en *Von Mehring* in 1886 het eerst gewezen hebben op dit constant voorkomen van Achylie bij lijders aan Pernicieuse Anaemie is het vooral *Faber* (Kopenhagen) geweest, die de aandacht op dit onderwerp gevestigd heeft. Het was verder zijn meening, dat Achylie hoofdzakelijk als een gevolg van chronische gastritis moet beschouwd worden en veel minder veroorzaakt wordt door een constitutie anomalie. In Engeland heeft vooral *Hurst* dit onderwerp belicht en tevens

gewezen op het feit, dat bij lijders aan „subacute combined degeneration of the cord", ook zonder anaemische klachten, steeds een Achylie bestond. Hij heeft ook melding gemaakt van niet minder dan 22 gevallen, die meer dan 20 jaar aan Achylie leden, voordat het klassieke ziektebeeld van de Pernicieuse Anaemie zich openbaarde. Ook de publicaties van *Erwald, Zadek* en *Weinberg* verdienen vermelding.

Dat Pernicieuse Anaemie als familiekwaal voorkomt, is reeds in 1891 door *Klein* opgemerkt, 20 jaar nadat *Biermer* de ziekte beschreven had. In de volgende jaren heeft dit onderwerp veel de aandacht getrokken *(Schaumann, Gulland, Cobot, Gilbert* en *Weil, Patek, Bartlett, e.a.)*. Later zijn er nog publicaties hierover verschenen van *Levin* en *Ladd, Meulengracht, Gram, Decastello, Mustelin, Gilford, Minot,* enz.

Nog onlangs is een mededeeling van *Conner* over dit onderwerp verschenen. Hij ging na, hoeveel gevallen van Achylia Gastrica er voorkwamen onder 154 familieleden van 109 lijders aan Pernicieuse Anaemie. Onder het 40ste levensjaar vond hij Achylie bij 15,7 % en boven het 40ste levensjaar bij 42,3 %. Dit zou volgens hem tevens wijzen op een grootere praedispositie voor Achylie bij de familieleden van patiënten met pernicieuse Anaemie naarmate hun leeftijd hooger wordt.

Castle wees er verder op, dat andere ziekten, die ook aanleiding geven tot Achylie, vaak door Pernicieuse Anaemie gecompliceerd worden. Zoo ziet men b.v. gevallen in de kliniek, waarbij een Carcinoom van de maag, Achylie en Pernicieuse Anaemie zich gelijktijdig of achtereenvolgens ontwikkelen. Zekere gevallen van Chronisch Alcoholisme met Gastritis, die later tevens een Achylie vertoonden, hebben op dezelfde wijze tot Pernicieuse Anaemie geleid. Deze gevallen reageerden goed op lever-behandeling.

Hij maakt ook melding van 10 gevallen van complete Gastrectomie, die minstens een jaar na de operatie nog in leven waren. In drie van deze gevallen ontstond Pernicieuse Anaemie.

(Moynihan in Engeland, *Hartmann* van de Mayo-Clinics en *Dennig* van Heidelberg hebben elk één geval beschreven).

In deze drie gevallen waren geen metastasen of andere oorzaken, zooals bloedingen, aan te toonen, welke de Anaemie zouden kunnen verklaren.

In het laatste geval werd inderdaad een groote verbetering bereikt, door de levertherapie toe te passen.

Castle is verder van meening, dat er bij Pernicieuse Anaemie niet alleen een gebrek aan vrij zoutzuur en pepsine bestaat, maar dat er tevens zekerlijk een of meer fermenten ontbreken. Met deze laatste omstandigheid werd totnogtoe weinig rekening gehouden: men bepaalde zich bij maagonderzoek hoofdzakelijk tot het aantoonen van zoutzuur.

In de tweede plaats heeft *Castle* zich rekenschap willen geven van het feit, dat de Achylie van den lijder aan Pernicieuse Anaemie onveranderd blijft voortbestaan, niettegenstaande haemoglobine, erythrocyten en bijna het geheele bloedsbeeld vrijwel normaal worden na toediening van lever. Achylie is dus geen symptoom van deze ziekte; de waarschijnlijkheid bestaat zelfs, dat het de oorzaak er van zou kunnen zijn, of tenminste een schakel in de pathogenese er van.

Het geval van *Shaw* uit de prae-lever-periode zou ook een steun voor deze opvatting zijn. *Shaw* heeft n.l. een geval beschreven van een lijder aan Pernicieuse Anaemie, die zeer zwaar ziek was, doch, tegen alle verwachtingen in, weer genas en drie jaar later nog gezond was. Het merkwaardige is, dat bij dezen lijder de Achylie verdween, zoodra de beterschap intrad.

In deze richting wijst ook het geval van *Du Bois* van een meisje van 13 jaar met Pernicieuse Anaemie en Achylia Gastrica, bij wie later röntgenologisch ook een pylorus-vernauwing bleek te bestaan; bij de operatie werden tuberculeuse klieren om de pylorus gevonden. Deze obstructie zou de oorzaak van een gestoorde maagfunctie en Achylie kunnen zijn, waarna de Achylie weer tot Pernicieuse Anaemie zou gevoerd hebben.

Aangezien de werkzame stof van de lever, welke de Pernicieuse Anaemie doet verdwijnen hoofdzakelijk een polypeptide is en de functie van de normale maag voornamelijk een eiwit-

splitsende is, kwam *Castle* ertoe de volgende werk-hypothese mogelijk te achten: Pernicieuse Anaemie ontstaat, doordat de patiënt, als gevolg van zijn Achylie, niet in staat is, uit het eiwit van zijn voedsel een zeker onontbeerlijk bestanddeel vrij te maken, m.a.w., de normale mensch kan in de maag uit het voedsel een zeker bestanddeel afsplitsen en daarna assimileeren, wat voor een lijder aan Pernicieuse Anaemie niet meer mogelijk is. Het organisme van den patiënt is dus op de therapeutisch toegediende lever, welke dit polypeptide gepraeformeerd bevat, aangewezen, om dit ontbrekende materiaal aan te vullen.

Teneinde de aldus geformuleerde hypothese te toetsen, ging hij als volgt te werk:

Als eiwitbron werd gewone biefstuk gebruikt. Hiervan werd 300 Gr. fijngemalen en aan een normaal persoon toegediend. Vijf en veertig minuten later werd diens maaginhoud door pharynx-prikkeling teruggewonnen, met sterk zoutzuur zuur gemaakt (pH 2,5 tot 3,5) en daarna van 6 tot 30 uur op een temperatuur van 37° C. in de broedstoof gehouden, terwijl zorg werd gedragen, dat de zuurgraad constant bleef, door telkens opnieuw zoutzuur toe te voegen. Dit mengsel werd vervolgens met sterke loog op een pH van 5 gebracht en daarna door middel van een sonde den patiënt met Pernicieuse Anaemie toegediend.

Het bleek, dat deze wijze van behandeling dezelfde resultaten opleverde als de levertherapie. In 8 van de 10 gevallen, aldus behandeld, bleek er een snelle en sterke vermeerdering van de vitaal-kleurbare roode bloedlichaampjes te komen, evenals dit het geval is bij de levertherapie.

Indien het mengsel, komende uit de broedstoof, werd toegediend zonder vooraf de pH door middel van loog op 5 te brengen, bleek het totaal onwerkzaam te zijn.

Biefstuk op zichzelf, gedurende 10 dagen aan 3 patiënten toegediend, had geen invloed op het aantal der vitaal-kleurbare cellen. Deze 3 gevallen reageerden later wel gunstig, toen hun de uitgehevelde biefstuk werd toegediend.

Daarna hebben *Castle* en zijn medewerker *Townsend* verdere proeven aangaande dit onderwerp genomen. Aan eenige patiënten met Perniceuse Anaemie werd dagelijks 300 Gr. maagsap, gewonnen door inspuiting van histamine, toegediend — een vermeerdering van eenige beteekenis van het aantal der vitaal-kleurbare roode bloedcellen werd echter niet waargenomen.

Vervolgens werd 200 Gr. fijnverdeelde biefstuk door middel van sterk zoutzuur op een pH van 2,5 tot 3,5 gebracht en eenigen tijd in de broedstoof gelaten, terwijl gezorgd werd dat de pH constant bleef, door telkens zoutzuur toe te voegen. Dit mengsel werd daarna door sterke loog op pH 5 gebracht en in den voormiddag den lijder toegediend. 300 Gr. maagsap werd op precies dezelfde wijze behandeld en in den namiddag denzelfden lijder toegediend. Ook hier bleef het resultaat negatief.

Eindelijk werd 200 Gr. fijnverdeelde biefstuk, tezamen met 300 Gr. maagsap met zoutzuur en loog behandeld, zooals in de vorige proeven en dit mengsel werd gedurende eenigen tijd den lijders dagelijks toegediend. Van de 10 patiënten, aldus behandeld, trad bij 8 dezelfde gunstige reactie op, die men gewoonlijk bij de levertherapie ziet.

Door deze proeven heeft *Castle* de aandacht gevestigd op het belang van het maagsap in verband met het ontstaan van het ziektebeeld der Pernicieuse Anaemie.

Op grond van deze onderzoekingen van *Castle* hebben *Sturgis* en *Isaacs* in overleg met *Sharp,* een poeder, bestaande uit gedroogde varkensmaag aan patiënten met Pernicieuse Anaemie met succes toegediend. Voor dit doel werd de rauwe varkensmaag in haar geheel gedroogd en tot poeder gemalen, zoodanig dat 190 Gr. van het rauwe materiaal 30 Gr. poeder opleverde. Nog later werd, door middel van petroleum-benzine, het vet uit de praeparaten verwijderd, zoodat er 218 Gr. rauw maagweefsel noodig was, om 30 Gr. van het eindproduct te krijgen. Dit laatste product bleek veel beter te zijn, daar het bijna smaak- en reukloos is.

Zij dienden dagelijks 15 tot 30 Gr. van dit poeder, gesuspendeerd in water, toe aan drie patiënten met typische Pernicieuse Anaemie. Bij deze drie patiënten openbaarde zich een gunstige reactie, die gekarakteriseerd werd door een snelle stijging van het aantal der vitaal-kleurbare roode bloedcellen, die even sterk, indien niet sterker was, dan de vermeerdering, die men gewoon is te zien bij de toediening van het lever-extract, overeenkomende met 300 tot 600 Gr. rauwe lever. Het maximum aantal der reticulocyten werd bereikt op ongeveer den 7en dag na het begin der behandeling met gedroogde maag.

In 't eerste geval steeg het haemoglobine-gehalte in 46 dagen van 29 % tot 76 % en het aantal roode bloedlichaampjes van 1.000.000 tot 4.430.000.

In het tweede geval was in 14 dagen het haemoglobine-gehalte van 19 % tot 28 % en het aantal der roode bloedcellen van 730.000 tot 1.370.000 toegenomen.

In het derde geval verbeterde de patiënt in 19 dagen ook zoo, dat zijn haemoglobine-gehalte van 35 % tot 66 % gestegen was en het aantal der erythrocyten van 1.470.000 tot 3.240.000.

Aan den eersten van deze drie patiënten werd geen zoutzuur toegediend, aan den tweeden en derden wél, doch niet tegelijk met de gedroogde maag.

De uitkomst van de behandeling van deze drie gevallen met varkensmaag, heeft *Sturgis* en *Isaacs* tot de conclusie gebracht, dat lijders aan Pernicieuse Anaemie het vermogen blijkbaar verloren, of nooit gehad hebben, om een stof in de maag af te scheiden, die in staat is, een zeker bloedvormend bestanddeel uit het voedsel vrij te maken.

Deze onderzoekers zijn tevens van meening, dat het maagweefsel per gram van het rauwe materiaal krachtiger werkt dan lever, daar er van het eerste een kleinere hoeveelheid noodig is om een gunstige reactie teweeg te brengen dan van het laatste.

Connor van de Mayo-Clinics heeft onafhankelijk van *Sturgis en Isaacs*, eveneens Pernicieuse Anaemie met rauwe en

gedroogde varkensmaag behandeld. Aan vijf patiënten met Pernicieuse Anaemie heeft hij varkensmaag toegediend op de volgende wijze:

De magen van vooraf gekeurde varkens werden snel in stroomend water gewasschen en daarna gedurende eenige seconden in kokend water gedoopt, teneinde zoover mogelijk alle micro-organismen, die schadelijk zouden kunnen zijn, te dooden, zonder tegelijkertijd het veronderstelde thermo-labiele ferment te vernietigen.

Van de magen werd daarna puree gemaakt, welke door een „Suprasieve" gezeefd werd. De achtergebleven vezels werden weggeworpen. Van dit gezeefd materiaal werd den lijders dagelijks ± 200 Gr. in tomaten- of andere vruchtensap toegediend. Bovendien heeft hij een zesden patiënt een praeparaat, bestaande uit gedroogde varkensmaag, toegediend. Bij deze zes patiënten had de behandeling met varkensmaag hetzelfde resultaat als de behandeling met lever of met een lever-extract.

In geval	I	steeg	Hb. v.	48—70 %	; E. v.	2,01	tot	3,37	mill.	in	27	dagen.
„ „	II	„	„ „	48—68 %	; „ „	2,20	„	3,38	„	„	21	„
„ „	III	„	„ „	38—54 %	; „ „	1,62	„	2,59	„	„	9	„
„ „	IV	„	„ „	75—80 %	; „ „	3,57	„	4,02	„	„	37	„
„ „	V	„	„ „	60—68 %	; „ „	2,67	„	3,31	„	„	30	„
„ „	VI	„	„ „	48—76 %	; „ „	2,30	„	3,42	„	„	39	„

Het aantal der vitaal-kleurbare roode bloedlichaampjes nam snel toe, ongeveer vanaf den vijfden dag na het begin der behandeling met het maagpraeparaat en steeg gemiddeld van 10 ‰ tot 117 ‰ in eenige dagen.

Evenals met de leverbehandeling het geval is, veranderden de neurologische verschijnselen gedurende de betrekkelijk korte behandeling niet noemenswaard en was de Achylie van 22 tot 33 dagen na het begin der behandeling bij vijf patiënten, na inspuiting van histamine, nog aanwezig.

Ongeveer ter zelfder tijd, dat het verslag van de eerste vijf gevallen, in de kliniek van *Prof. Snapper* met gedroogde maag behandeld, gepubliceerd werd, heeft *Wilkinson* zes gevallen beschreven, die hij op dezelfde manier behandeld heeft.

Bij zijn eerste geval werd de diagnose gesteld: vroege Pernicieuse Anaemie met Achylie en strengaandoeningen. Het aantal Erythrocyten bedroeg 3.850.000, Leucocyten 4800, Haemoglobine 100 %, kleur-index 1,4, geringe anisocytose en poikilocytose, geen normoblasten.

Deze patiënt werd een week lang behandeld met zoutzuur en pepsine, doch ging daarbij sterk achteruit. Daarna kreeg hij dagelijks 150 tot 200 c.c. normaal maagsap, gelijktijdig met het middagmaal. Binnen 3 à 4 dagen steeg het aantal reticulocyten tot over de 40 $^0/_{00}$, terwijl de roode bloedlichaampjes vermeerderden tot ruim 4.000.000.

In de volgende 3 gevallen werd ongekookte versche varkensmaag gebruikt. De fijngemalen maag werd den patiënten toegediend op de gewone wijze, zooals dat met lever gebeurt, dus niet verwarmd of gekookt. Zoutzuur werd niet gegeven.

Zijn tweede geval vertoonde in 12 dagen een stijging van het aantal reticulocyten tot ± 150 $^0/_{00}$. In 50 dagen nam het aantal erythrocyten toe van 660.000 tot 3.910.000.

Van het verloop van het haemoglobine-gehalte, dat bij het begin 17 % bedroeg, wordt geen melding gemaakt.

In het derde geval steeg het haemoglobine-gehalte in 78 dagen van 50 % tot 84 % en het aantal roode bloedcellen van 1.910.000 tot 5.072.000.

Het vierde geval wees in ongeveer 8 dagen een toename van het aantal reticulocyten uit van 8 $^0/_{00}$ tot 35 $^0/_{00}$. Van het haemoglobine-gehalte, dat aan het begin 66 % bedroeg en het aantal roode bloedcellen, aan het begin 1.380.000, wordt verder geen verslag uitgebracht.

Zijn vijfden en zesden patiënten werd gedroogde varkensmaag toegediend. Dit praeparaat werd verkregen door uitdroging in vacuo bij 40° C. De toediening geschiedde:

a. gesuspendeerd in water of melk;

b. in lauwe soep of bouillon;

c. gemengd met vooraf gekookt voedsel;

d. in den vorm van tabletten.

Latere praeparaten werden met chocolade vermengd, zoodat

hieruit met melk, een zeer smakelijke drank bereid kon worden.

De gewone dagelijksche dosis bestond uit ± 100 Gr. van de poeder, overeenkomende met ongeveer 250 Gr. van het rauwe materiaal.

In het vijfde geval werd in ongeveer 10 dagen een stijging van het aantal reticulocyten bereikt van 25 $^0/_{00}$ tot 230 $^0/_{00}$ en in 35 dagen ging het aantal erythrocyten omhoog van 1.890.000 tot 4.136.000.

In het laatste geval steeg het aantal reticulocyten binnen 5 dagen van ongeveer 20 $^0/_{00}$ tot ongeveer 280 $^0/_{00}$ en 't aantal erythrocyten in 37 dagen van 1.224.000 tot 4.008.000.

In al deze gevallen bestond er Achylia Gastrica.

Wilkonson heeft eveneens aangetoond, dat er geen onderscheid in werking bestaat tusschen de poeder van de gedroogde mucosa en dat van de gedroogde muscularis.

Ook *Renshaw* heeft, ongeveer gelijktijdig met de bovengemelde verslagen, een geval van Pernicieuse Anaemie, behandeld met gedroogde maag, beschreven. In dit geval had de gewoonlijk zoo probaat gebleken levertherapie gefaald: verschillende leverpraeparaten waren, zonder resultaat, toegediend. Daarna werd de patiënt behandeld met gedroogde varkensmaag (Ventriculin; *Parke Davis & Co.)*. Hiervan kreeg hij dagelijks 7½ tot 20 Gr. Zijn haemoglobine-gehalte ging daarop omhoog en was in 2 maanden gestegen van 20 % tot 74 % en het aantal roode bloedlichaampjes van 830.000 tot 3.600.000.

Hitzenberger te Weenen beschrijft eveneens een geval van Pernicieuse Anaemie, waarbij de behandeling met gedroogde maag in zeer korten tijd een zeer gunstig resultaat opleverde.

Eindelijk verscheen er onlangs een verslag van *Rosenow* te Berlijn, betreffende twee typische gevallen van Pernicieuse Anaemie (megalocytose, verhoogde kleur-index en Achylie), behandeld met gedroogde varkensmaag. Beide patiënten kregen een dagelijksche dosis van 20 tot 30 Gr. maagpoeder, overeenkomende met 140 à 200 Gr. rauwe maag, meestal in water, bouillon of melk gesuspendeerd.

Bij het eerste geval stegen, reeds na eenige dagen, de haemoglobine en het aantal der reticulocyten. Het maximum der reticulocyten werd in 8 dagen bereikt en het haemoglobinegehalte steeg in 35 dagen van 45 % tot 75 %, en bleef zoo tot den 85sten dag van de behandeling. De erythrocyten namen toe van 1,75 millioen tot 4,5 millioen.

In het tweede geval was er eveneens een snelle stijging van het aantal reticulocyten tot een maximum van 90 $^0/_{00}$, dat den 15en dag van de behandeling bereikt werd. De haemoglobine klom in 52 dagen van 30 % tot ongeveer 75 % en het aantal erythrocyten van 1,04 millioen tot ± 3,8 millioen.

In beide gevallen verbeterde de algemeene toestand buitengewoon, de urobilinurie verdween en het bloedsbeeld werd normaal. De Achylie en de neurologische verschijnselen bleven echter onveranderd. Bij een der patiënten werd de werking van de maagpoeder verhoogd, door tevens vigantol toe te dienen.

Rosenow behandelde ook vier andere anaemieën (respectievelijk rectum-carcinoom, uterus-carcinoom, aleukaemische lymphadenose en mammacarcinoom) op dezelfde wijze, maar zonder eenig resultaat.

Uit dit alles blijkt wel de belangrijkheid van dit onderwerp. Niet alleen zouden deze door *Castle* begonnen onderzoekingen kunnen leiden tot een betere kennis der aetiologie dezer ziekte, doch tevens vormen zij een niet te onderschatten aanwinst voor de behandeling dezer ziekte. Aan de levertherapie, immers, zijn enkele bezwaren verbonden: de behandeling is duur en daarom alleen reeds de oorzaak van vele mislukkingen, terwijl varkensmaag een goedkoop artikel is en een overeenkomstig praeparaat, indien even krachtig werkzaam als lever, in den handel gebracht kan worden tegen ongeveer een derde van den prijs der leverpraeparaten. Bovendien is er totnogtoe niemand in geslaagd een leverpraeparaat te maken van een zoodanigen smaak, dat het niet op den duur tegenstaat.

Om deze redenen is de behoefte gevoeld ook hier een reeks proeven met deze therapie te nemen.

Klinische Gegevens en Resultaten der Behandeling.

In de kliniek van *Prof. Snapper* is mij de gelegenheid gegeven een elftal patiënten met Pernicieuse Anaemie, met gedroogde maag behandeld, te observeeren. Hiertoe heeft de fabriek „Organon" haar praeparaat Ventraemon beschikbaar gesteld.

Dit praeparaat wordt op de volgende wijze bereid:

Varkensmagen worden zoo spoedig mogelijk na de slachting van de darmen afgesneden, van binnen en van buiten eenige keeren met stroomend water gespoeld en daarna met een borstel van eventueele verontreinigingen bevrijd. De op deze manier mechanisch zoo goed mogelijk schoon gemaakte magen worden door een vleeschmolen gemalen (dus de geheele maagwand) en de verkregen brei in een dunne laag op aluminium platen uitgestreken. Deze platen worden in speciale vacuumdroog-inrichtingen bij een temperatuur van 35 à 45° gedroogd. Na het drogen wordt het product door een continu-werkend extractie-toestel met behulp van 'n vet oplossend middel ontvet. 't Ontvette praeparaat wordt daarna door speciale molens met een zeer hoog aantal omwentelingen in zeer korten tijd fijn gemalen en tegelijkertijd door dezelfde machine gezeefd. Daarna wordt in het laboratorium het pepsinegehalte met behulp van een modificatie van de methode van *Fuld & Levison* bepaald. Wanneer dit pepsinegehalte beneden het normale gemiddelde ligt, mag het praeparaat niet worden afgeleverd. Voor het maken van tabletten wordt gelatine en tragacanth aan het poeder toegevoegd.

De dosis bestond uit drie- tot zesmaal daags een eetlepel van het poedervormige Ventraemon ingenomen in limonadestroop met water naar verkiezing of in bouillon.

Waar deze twee methoden tegenstonden, wat niet dikwijls het geval was, werd het ook wel toegediend, gemengd met het voedsel. Zorg werd echter steeds gedragen, dat de bouillon of de spijzen niet te heet waren vóór de menging.

De smaak was individueel zeer verschillend — de meesten echter namen het zonder de minste bezwaren voor weken achtereen. Bij zwaar zieke patiënten met bijna volledig gebrek aan eetlust, gaf het wel eens aanleiding tot braken, vooral als zes lepels per dag toegediend werden; dit was echter alleen het geval aan het begin van de behandeling. De algemeene indruk is echter, dat Ventraemon op den duur zonder veel bezwaar ingenomen wordt, en dat het, bij langdurig gebruik, minder tegenstaat dan Pernaemon. De patiënten, die te voren met Pernaemon zijn behandeld, beweren, dat dit praeparaat op den duur een bijsmaak heeft, die geweldig gaat walgen.

De behandeling bestond bijna zonder uitzondering alleen uit bedrust, ventraemon en goed voedsel. Eén patiënt (geval VII) is van het begin tot het einde ambulant behandeld.

Twee patiënten (gevallen I en V) reageerden niet genoegzaam op ventraemon en ook niet op lever (pernaemon), doch hun toestand begon pas te verbeteren, nadat tevens het versche lever-extract, bereid volgens *Castle* en *Bowie*, gegeven werd en er een of tweemaal bloedtransfusie gedaan was: alleen een gecombineerde behandeling van pernaemon, ventraemon en lever-extract bleek hier doeltreffend. Achteraf is men geneigd te denken, dat de toegediende hoeveelheid ventraemon (n.l. driemaal daags een lepel) niet voldoende was voor dergelijke zware gevallen, en dat men te haastig was, er lever bij te halen. Deze gevallen behoorden tot de eerste van deze serie — later is bij soortgelijke zeer gevorderde gevallen (gevallen VI, IX en XI) nooit minder dan vijf- tot zesmaal daags een eetlepel gegeven en steeds met goed gevolg. Deze groote begindosis werd verminderd tot 3 à 4 d.d.c., ongeveer een week nadat de vitaalkleurbare roode bloedcellen haar maximum bereikt hadden.

In alle gevallen, waar dit mogelijk was, is de maagsecretie op zoutzuur onderzocht en steeds bleek er een Achylie te bestaan; in eenige gevallen is dit gefractioneerd maagonderzoek ook bij ontslag verricht — in geval IX ook met behulp van een histamine-inspuiting.

Sedert de ontdekking van de roode bloedcellen door *Leeuwenhoek* in 1673 hebben vele onderzoekers mededeelingen gedaan over de gemiddelde grootte dezer cellen. *Quincke* en *Eichhorst* hebben reeds in 1876 de aandacht gevestigd op het microscopisch karakteristiek bloedbeeld (poikilocytosis, macrocytosis) bij Pernicieuse Anaemie. Het is echter de verdienste van *Price-Jones* geweest in 1910 het belang van dit gedeelte van het bloedbeeld sterker te doen uitkomen en een eenvoudige methode aan de hand te geven om de gemiddelde grootte der roode bloedcellen te bepalen en graphisch voor te stellen.

Uit deze *Price-Jones* curven, waarbij horizontaal de grootte in microns (tot de naaste 0.25 μ) en vertikaal het aantal der roode bloedlichaampjes is aangegeven, blijkt duidelijk de graad der megalocytose bij Pernicieuse Anaemie. *Price-Jones* vond, dat de normale grootte tusschen 4,25 en 9,50 μ lag, terwijl de gemiddelde grootte 7,4 was. Bij Pernicieuse Anaemie wisselde door de anisocytose de grootte van 3,75 tot 13,9 μ met een gemiddelde grootte van 8,31 μ. Volgens *Jörgensen* en *Warburg* is de gemiddelde grootte van de roode bloedlichaampjes bij lijders aan Pernicieuse Anaemie te beschouwen als een der voornaamste haematologische criteria — zoodra de gemiddelde grootte van minstens 15 % der getelde erythrocyten 8,6 μ of meer is, zou dit met een groote mate van waarschijnlijkheid op Pernicieuse Anaemie wijzen.

De uitstrijkjes voor deze *Price-Jones* curven werden op de gewone wijze met twee zorgvuldig gereinigde dekglaasjes gemaakt. Het is echter noodzakelijk, dat deze uitstrijkjes zóó dun zijn, dat de cellen niet tegen elkaar liggen. Zij worden in de lucht gedroogd en met May-Grünwald en Giemsa gekleurd op de volgende wijze:

I. 3 minuten in May-Grünwald.

II. Direct daarna gedurende 2 minuten in gelijke deelen May-Grünwald en neutraal water, en

III. Daarna, ook zonder afspoelen, gedurende 15 minuten in een oplossing, bestaande uit 10 druppels Giemsa en 5 c.cs. neutraal water.

Hierna wordt het praeparaat afgespoeld met aqua dest., waardoor de cellen een roodere kleur krijgen en de afbeeldingen onder den teekenspiegel veel scherper omlijnd zijn. Bij het maken van de praeparaten voor de differentiëele telling is het natuurlijk van belang neutraal water te gebruiken; dit werd steeds verkregen, door aan aqua dest. zooveel duinwater toe te voegen, dat de „Universal Indicator" een pH van 7 aanwees. Gewoonlijk was de verhouding ongeveer 10 deelen aq. dest. op 1 deel duinwater.

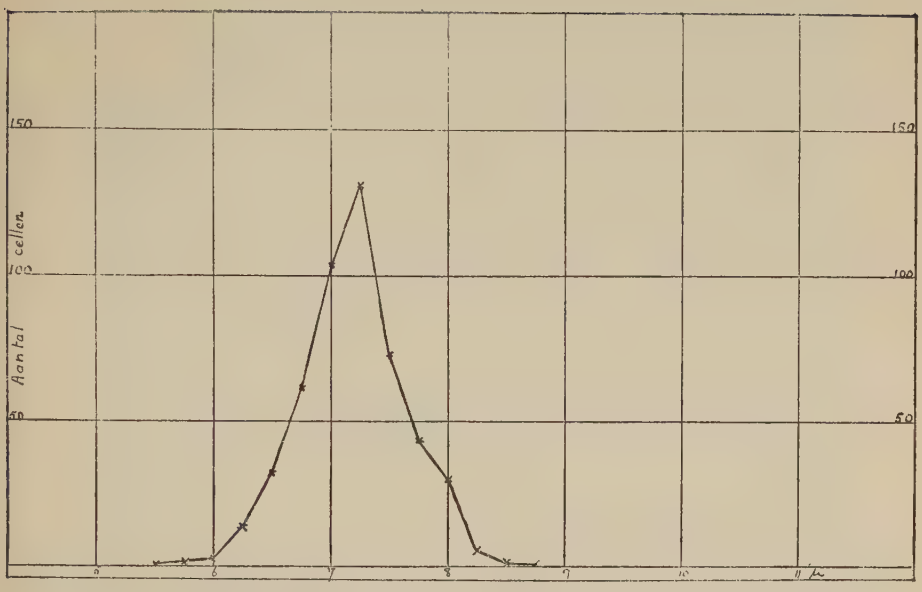
Voor iederen patiënt werden de uitstrijkjes steeds op denzelfden tijd en onder dezelfde omstandigheden gemaakt, aangezien *Price-Jones* heeft aangetoond, dat er een z.g. „diurnal variation" bestaat, afhankelijk van rust, voedselopname, inspanning, enz.

Bij het maken dezer curven werden steeds tusschen 500 en 700 roode bloedcellen gemeten volgens de methode van *Price-Jones,* waarbij het beeld van de bloedcellen onder de microscoop door middel van een sterke lichtbron en een teekenspiegel zoodanig geprojecteerd wordt, dat de vergrooting precies duizend maal is. Deze vergroote beelden worden vervolgens nauwkeurig omlijnd en daarna van elk de grootste en de loodrecht daarop staande middellijn gemeten en de gemiddelde waarden hiervan (tot de naaste 0.25 μ) in een graphische voorstelling verwerkt.

Uit de *Price-Jones* curven, die minstens aan het begin en aan het eind van de behandeling van iederen lijder gemaakt zijn, blijkt duidelijk, hoe de gemiddelde grootte der roode bloedlichaampjes afnam met de beterschap om aan het eind der behandeling steeds bijna normaal te zijn.

Medearis en *Minot* hebben ditzelfde waargenomen bij lijders aan Pernicieuse Anaemie met lever behandeld.

Ter vergelijking is tevens een Price-Jones van een normaal persoon gemaakt.



Gemiddelde Price-Jones curve van 2 norm. personen. Aantal cellen 500 van ieder.

Ten einde het overzicht van deze gevallen te vergemakkelijken wordt voor ieder geval tevens een graphische voorstelling gegeven van het beloop van het haemoglobine-gehalte, het aantal roode bloedlichaampjes en dat der vitaalkleurbare roode bloedlichaampjes. In deze graphische voorstellingen wordt het aantal der roode bloedcellen in percenten van het normale aangegeven, zoodat de kleurindex steeds direct af te lezen is.

Gedurende de laatste jaren is de belangrijkheid van de vitaalkleurbare roode bloedcellen meer en meer op den voorgrond getreden bij de onderzoekingen, betreffende de verschillende anaemieën, en dit wel in het bijzonder, sinds *Minot* en *Murphy* er de aandacht op gevestigd hebben, dat, indien lijders aan Pernicieuse Anaemie met lever behandeld worden, reeds voordat het haemoglobine-gehalte en het aantal erythrocyten verbeteren, het aantal der vitaalkleurbare roode bloedcellen snel toeneemt. De vermeerdering van het aantal dezer zooge-

naamde reticulocyten wordt genomen als een bewijs voor de doeltreffendheid van de behandeling — de gunstige reactie van het lichaam wordt altijd aangekondigd door een snelle stijging van het aantal der vitaalkleurbare roode bloedcellen.

Deze stijging begon meestal den vierden of vijfden dag na de toediening van ventraemon en bereikte het hoogtepunt op den tienden tot twaalfden dag, om daarna geleidelijk weer te verminderen tot het normale aantal, als het haemoglobine-gehalte en het aantal der erythrocyten het maximum naderen.

Het aantal der vitaalkleurbare roode bloedlichaampjes werd bepaald, zooals in *Gorter en De Graaf* aangegeven is. Hiertoe wordt in een centrifugeerbuisje bij ± 5 c.c. physiologische zoutsolutie ongeveer 50 mGr. oxalas kalicus en 10 dr. Polychroomblauw volgens *Unna* gevoegd. Men laat vervolgens 4 à 5 druppels bloed uit het steekwondje direct in deze vloeistof vallen. Na ongeveer een half uur wordt gecentrifugeerd en het sediment op een objectglaasje uitgestreken, aan de lucht gedroogd en met de immersielens bekeken. Deze methode heeft het voordeel, dat de roode bloedcellen regelmatig verspreid liggen en de dikte van het praeparaat naar willekeur geregeld kan worden. Bovendien kan de telling, zoo noodig, zelfs tot eenige dagen, nadat het praeparaat gemaakt is, worden uitgesteld.

Het haemoglobine-gehalte werd steeds met denzelfden haemanometer (Leitz-model) bepaald, zoodat het Hb % voor mannen direct af te lezen was en dat voor vrouwen bepaald werd, door de gevonden waarde met 10/9 te vermenigvuldigen.

Wat het witte bloedbeeld betreft, valt weinig op te merken, behalve dat de leucopenie langzamerhand verdween, om in enkele gevallen zelfs plaats te maken voor een lichte leucocytose. *Rosenow* zou in zijn twee gevallen een duidelijke leucocyten-crise hebben waargenomen, ongeveer den 25sten dag van de behandeling.

Het witte bloedbeeld kenmerkte zich verder gedurende het regeneratiestadium door de vermeerdering der eosinophile cellen en die der monocyten.

Geval I. J. H. Man van 44 jaar (5 December 1929).

Patiënt is, ruim een jaar geleden, begonnen zich ziek te voelen. Hij gevoelde zich altijd moe en slap, had last van hoofdpijn en duizeligheid en kreeg een bleeke gelaatskleur. Zijn toestand werd toen progressief slechter tot Maart 1929, waarna een zekere mate van beterschap intrad. Hij at toen dagelijks biefstuk. Deze beterschap duurde echter slechts tot Augustus l.l., toen zijn toestand veel slechter werd dan ooit te voren. Hij is toen eenige keeren flauw gevallen, was erg duizelig en had veel last van sterretjes voor de oogen. Ook kreeg hij blaartjes op de tong en had veel last van pijn in de tong. Geen doof gevoel of tinteling in de handen en voeten. Hij heeft ook nooit diarrhee gehad.

Gedurende de vorige maand is hij met leverpraeparaten behandeld, doch gevoelt zich nog even slecht als altijd. (Volgens een mededeeling van den behandelenden geneesheer had hij begin November: Hb. 48 %, E. 1.950.000, en 28 November Hb. 49 %, E. 1.530.000, Kleurindex 1,6, L. 4100 en R. 30 ‰.)

Status praesens:

Patiënt maakt een zieken en slappen indruk. Bijna stroogele huid. Zeer anaemische slijmvliezen. Licht icterische gekleurde sclerae. Tong glad en atrophisch. Gebit zeer slecht. In de keel geen afwijkingen.

Aan de hals geen abnormale lymphklierzwellingen.

De thorax is normaal van vorm en beweegt symmetrisch met de ademhaling. De long-levergrens staat ter hoogte van de zesde rib en verschuift goed met de ademhaling.

Het hart is percutorisch iets vergroot naar links. Snelle hartactie, onzuivere eerste toon aan de punt.

Aan de longen geen afwijkingen.

Het abdomen is normaal van vorm en beweging.

Lever even voelbaar, milt niet palpabel.

De kniepeesreflexen zijn aan den hoogen kant. De Achillespeesreflex is beiderzijds aanwezig. Geen Babinski. Geen oedemen. Geen stoornis van het diepe gevoel aantoonbaar.

Urine: Urobiline sterk positief. Geen bilirubine.

Bloedonderzoek:

Hb. 48 %, E. 2.010.000, kleurindex 1,2, L. 4900, R. 14 ‰. Bloedplaatjes sterk verminderd.

Differentiëele telling:

Staafk	1 %	Hypersegmentatie, anisocytose,
Segmentk	64	poikilocytose, polychromasie,
Eosinoph	0	en basophile korreling.
Basoph	0	2 megaloblasten gezien.
Monoc	0	
Lymhpoc	35	

Hijmans v. d. Bergh direct negatief,
indirect 20 mGr. per L. serum.

De reacties van Wassermann en Sachs-Georgi zijn negatief.

Functioneel maagonderzoek: geen vrij zoutzuur en geen melkzuur.

Het onderzoek der faeces op occult bloed valt negatief uit.

De résistence globulaire is normaal.

Therapie:

De patiënt krijgt dagelijks 4 maal een buisje poeder van gedroogde maag.

Verloop:

10 December 1929

Hb. 47 %, E. 1.920.000, L. 3800, R. 11 ‰.

14 December

Hb. 49 %, E. 2.230.000, L. 2500, R. 10 ‰.

Staafk 1, Segmentk 43, Eos. 0, Basoph 1, Monoc 1, Lymphoc 54.

18 December

Hb. 49 %, E. 1.510.000, L. 2400, R. 7 ‰.

20 December

De algemeene toestand gaat achteruit en den patiënt wordt een bloedtransfusie van 500 c.c. gegeven.

23 December

Hb. 49 %„ E. 2.030.000, L. 2800, R. 7 ‰.

28 December

Hb. 48 %, E. 1.800.000, L. 2800, R. 26 ‰.

Staafk 3, Segmentk 35, Eos. 2, Basoph 0, Monoc 0, Lymphoc 56.

De patiënt krijgt nu benevens maagpoeder, Pernaemon 4x buisje.

31 December

Hb. 48 %, E. 1.630.000, L. 2600, R. 10 ‰.

2 Januari 1930

Daar er geen verbetering optreedt, wordt besloten, hem dagelijks het extract van *Castle & Bowie* *) plus 4 buisjes Pernaemon, plus 4 eetlepels maagpoeder toe te dienen.

6 Januari

Hb. 47 %, E. 1.720.000, L. 2500, R. 25 ‰.

13 Januari

Hb. 60 %, E. 3.400.000, L. 8000, R. 110 ‰.

18 Januari

Hb. 70 %, E. 3.470.000, L. 5700, R. 62 ‰.

---

*) Dit extract wordt op de volgende wijze gemaakt:

1. In den avond wordt plm. 250 gram runderlever in een vleeschmolen goed fijngemalen (P_1).

2. Hieraan wordt vervolgens 375 c.cs. koud water toegevoegd, waarna het mengsel in een goed afgesloten stopflesch wordt gedaan,

Staafk 0, Segmentk 72, Eos. 4, Basoph 1, Monoc 5, Lymphoc 18. Urobiline in de urine nog zwak positief.

23 Januari

Hb. 79%, E. 3.910.000, L. 5100, R. 40 ‰.

30 Januari

Hb. 87%, E. 4.290.000, L. 7300, R. 19 ‰.

Staafk 4, Segmentk 60, Eos. 5, Basoph 0, Monoc 1, Lymphoc 30. Geringe poikilocytose, weinig of geen anisocytose. In de Urine geen urobiline.

8 Februari

Hb. 90%, E. 4.300.000, L. 7200, R. 9 ‰.

18 Februari

Hb. 98%, E. 5.000.000, L. 6700, R. 2 ‰.

Staafk 2, Segmentk 67, Eos. 3½, Basoph 0, Monoc 2½, Lymphoc 25.

---

gedurende 5 minuten flink geschud en daarna gedurende de nacht in de ijskast bewaard wordt.

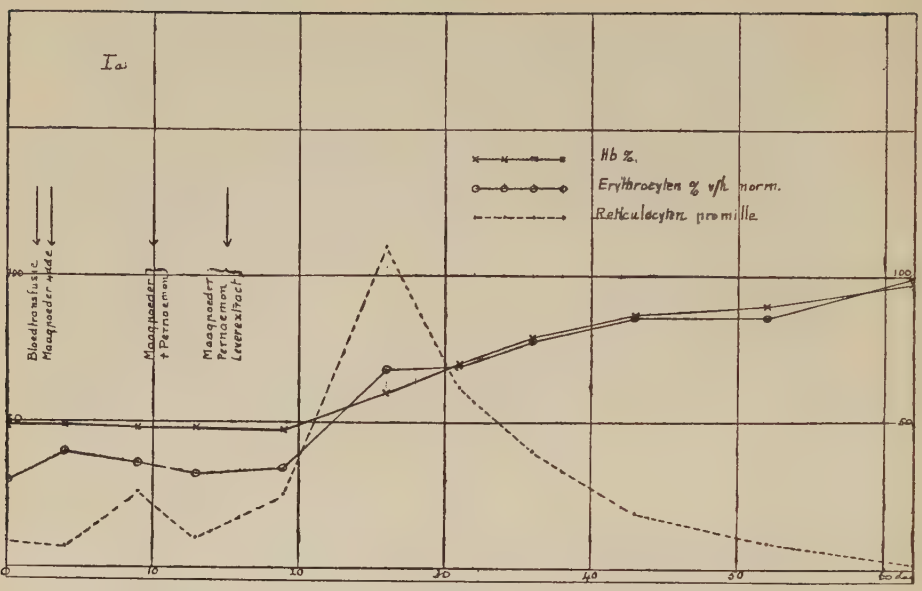
3. den volgenden morgen wordt het mengsel nog eens 5 minuten lang goed geschud en daarna door een draadzeef van gemiddelde fijnheid (± 7 draden per c.M.) gedaan. De achterblijvende leverpap (P_2) wordt weer met 375 gram water in de stopflesch gedaan, goed geschud en gedurende den nacht in de ijskast gezet.

4. Het filtraat van de vorige bewerking (L_1) wordt in een email pan onder voortdurend roeren snel verhit. De vloeistof wordt bruin en breiïg en zoodra ze begint te koken, wordt de pan met inhoud snel afgekoeld in koud water, tot het niet meer te warm is om door een linnen doek gewrongen te worden. Het filtraat (E_1) is licht troebel en gelig van kleur.

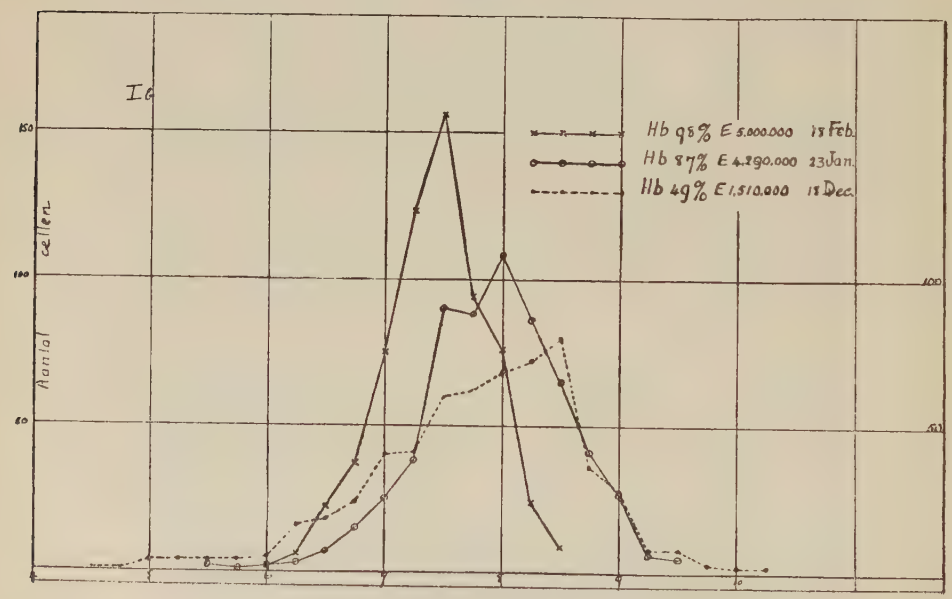
5. Aan het in den doek achtergebleven droge materiaal wordt weer ± 150 c.cs. water toegevoegd en ook dit mengsel wordt, goed gemengd, door den linnen doek geperst. Dit tweede filtraat (E_2) wordt bij het eerste (E_1) gevoegd en het achtergebleven droge materiaal wordt weggeworpen.

6. Op deze wijze wordt ± 500 c.cs. filtraat verkregen. Deze dagelijksche hoeveelheid wordt den patiënt koud of warm toegediend bij gedeelten op verschillende tijden van den dag. Zout verbetert de smaak. Indien het praeparaat verwarmd toegediend wordt moet vooral zorg gedragen worden, dat de temperatuur ver beneden het kookpunt blijft.

Den tweeden en elken volgenden avond wordt de stopflesch met inhoud van den vorigen avond goed geschud en daarna de inhoud gezeefd zooals onder (3). Dit filtraat (L_2) wordt nu bij de fijngemalen lever gevoegd in plaats van het water, zooals den eersten avond. Op deze wijze wordt de dagelijksche portie lever goed uitgetrokken, zonder dat er te veel vloeistof gebruikt wordt.



Geval I.



Geval I. Price-Jones curven, elk van 600 cellen.

In dit geval heeft nòch de lever-, nòch de maagtherapie eenig gevolg gehad. Het organisme ging pas reageeren, nadat tot bloedtransfusie was overgegaan, en de patiënt 4 maal daags maagpoeder, plus 4 maal daags een buisje Pernaemon, benevens bouillon van 250 gram lever per dag kreeg. Wat het essentiëele in deze behandeling was, is alleen te vermoeden — waarschijnlijk was het de bloedtransfusie, waardoor het bloedvormend apparaat zóó'n zweepslag kreeg, dat de reactie niet langer uitblijven kon. Viermaal daags één eetlepel Ventraemon als begindosis is echter in dit zware geval ongetwijfeld te weinig geweest. Het verdere verloop en de reticulocyten-crise zijn graphisch overzichtelijk voorgesteld. De graduëele verandering van de *Price-Jones* curve wijst verder aan, hoe het morphologisch bloedbeeld zich hersteld heeft.

Geval II. H. E. Vrouw van 66 jaar (14-11-'29).

Patiënte was tot voor een jaar goed gezond. Ze is toen langzamerhand minder geworden — afgevallen en gelig-bleek geworden. Ze werd gauw moe en had weinig eetlust. Af en toe heeft ze pijn in de tong gehad en is de tong erg rood geweest. In den laatsten tijd heeft ze een paar keer een ernstige neusbloeding gehad. Ze heeft al sinds jaren last van hartkloppingen en is gauw kortademig na inspanning. Dikke beenen heeft ze nooit gehad. Een doof gevoel in de vingers heeft ze niet, maar wel vaak een tintelend gevoel in de beenen. Ook ging het loopen den laatsten tijd minder gemakkelijk. De ontlasting is geregeld en diarrhee heeft ze niet gehad. Geen mictieklachten.

Status praesens:

Patiënte maakt geen zieken indruk, maar ziet er wel erg anaemisch (gelig-bleek) uit. Ze heeft geen oedemen, geen dyspnoe, geen cyanose of icterus. De voedingstoestand laat veel te wenschen over.

De pols is regulair en aequaal. Freq. 104.

Vaatwand even voelbaar.

De oogbewegingen zijn intact. De pupillen reageeren op licht en convergentie. De conjunctivae zijn zeer anaemisch, de sclerae niet icterisch.

Het gebit is zeer slecht. De tong is rood, vochtig en glad.

In de keel geen afwijkingen.

Aan de hals geen klierzwellingen.

De borst is normaal van vorm en beweegt symmetrisch. De longlevergrens staat bij de zesde rib en beweegt niet veel.

Het hart is iets vergroot naar links. Auscultatie: geen afwijkingen. Aan de longen geen afwijkingen.

Het abdomen is normaal van vorm en beweging.

De lever is even palpabel, de milt niet.

Hooge kniepees-reflexen met lichte knieclonus. De Achillespees-reflex is rechts niet, links wèl op te wekken. Normale voetzoolreflex. Het diepe gevoel is niet gestoord.

Fundus oculi normaal. Rectaal en vaginaal geen afwijkingen.

De urine bevat een spoor albumen, veel urobiline, geen bilirubine.

Bloedonderzoek:

Hb. 50 %, E. 1.850.000, kleurindex 1,2, L. 4100, R. 2 ‰. Thrombocyten 60.000.

Differentiëele telling:

Staafk	0 %	Poikilocytose, anisocytose.
Segmentk ...	26	Hyper-segmentatie, polychromasie, normoblasten.
Eosinoph ...	0	Geen megaloblasten gezien.
Basoph	0	
Monoc	3	
Lymphoc ...	71	

Hijmans v. d. Bergh: direct negatief.
Indirect 12 mGr. per L.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, hoogste T.A. 15 %.

Het onderzoek der faeces op occult bloed valt negatief uit.

De bloeddruk bedraagt 170/75.

De W.R. en S.G. negatief.

Verloop:

18 November 1929:

Hb. 48 %, E. 1.660.000, Kleurindex 1,3.

21 November:

Therapie: 3 maal daags een eetlepel Ventraemon.

26 November:

Hb. 49 %, E. 1.740.000, L. 5000, R. 75 ‰.

Staafk. 1, Segmentk. 47, Eosinoph. 2, Basoph. 1, Monoc. 4, Lymphoc. 45.

29 November:

Hb. 52 %, E. 1.860,000, L. 4100, R. 70 ‰.

3 December:

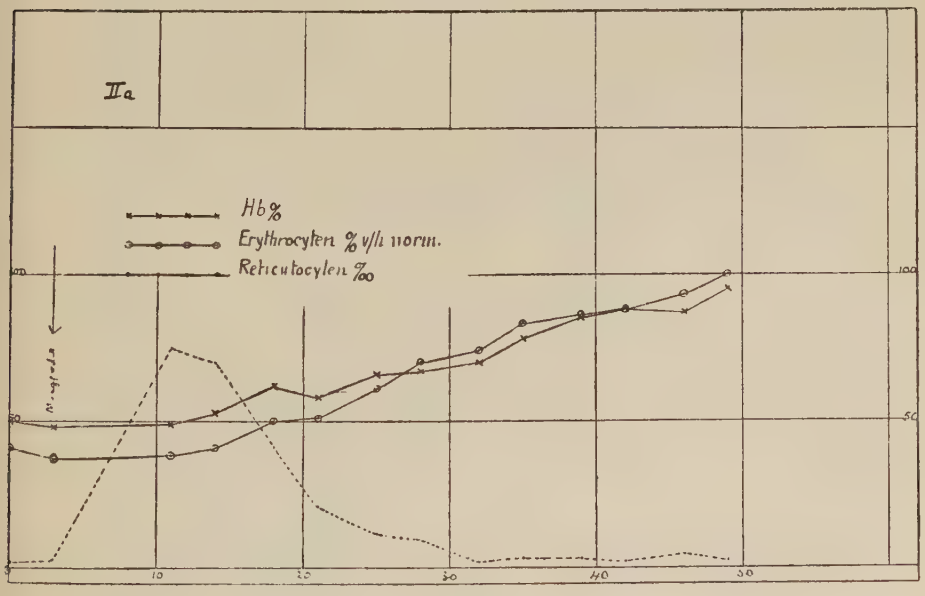
Hb. 62 %, E. 2.250.000, Kleurindex 1,2, L. 8500, R. 45 ‰. Urobiline in de urine nog zwak positief.

6 December:

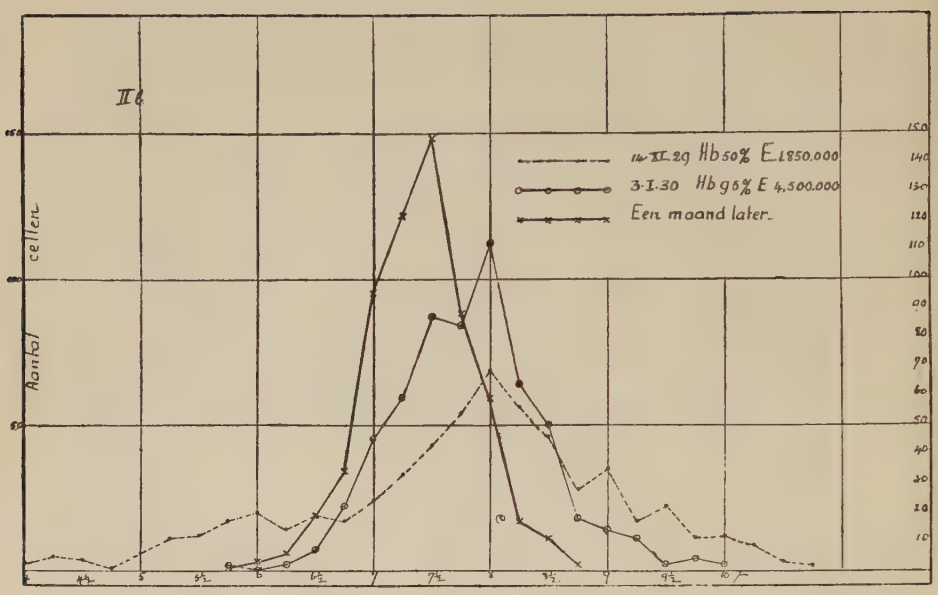
Hb. 58 %, E. 2.300.000, L. 4500, R. 21 ‰.

Staafk. 0, Segmentk. 53, Eos. 2, Basoph. 0, Monoc. 7, Lymphoc. 38.

10 December
Hb. 66 %, E. 2.770.000, L. 7700, R. 12 ‰.
Urobiline in de urine nog een spoor aanwezig.
13 December:
Hb. 67 %, E. 3.165.000, L. 7000, R. 10 ‰.
17 December:
Hb. 70 %, E. 3.050.000, L. 4600, R. 2 ‰.
Urobiline in de urine negatief.
20 December:
Hb. 78 %, E. 3.750.000, L. 6100, R. 3 ‰.
24 December:
Hb. 85 %, E. 3.870.000, L. 5800, R. 3 ‰.
Hijmans v. d. Bergh direct en indirect negatief.
27 December:
Hb. 88 %, E. 3.850.000, L. 7100, R. 2 ‰.
31 December:
Hb. 87 %, E. 3.820.000, L. 6000, R. 5 ‰.
Thrombocyten ongeveer normaal.
Staafk. 7, Segmentk. 48, Eos. 2½, Basoph ½, Monoc. 5, Lymphoc. 37.
3 Januari 1930:
Hb. 95 %, E. 4.510.000, Kleurindex 0,95, L. 6300, R. 3½ ‰.



Geval II.



Geval II. Price-Jones curven, elk van 600 cellen.

Dit bleek een snel en volledig succes voor de maagtherapie te zijn. In ongeveer 10 dagen na de eerste toediening van maagpoeder was het aantal der reticulocyten tot het maximum gestegen en gingen het haemoglobine-gehalte en het erythrocytengetal gestadig omhoog. In dit geval werd nooit meer dan 3 maal daags een eetlepel maagpoeder toegediend.

Geval III. J. T. Man, oud 64 jaar. (7-12-'29).

Is altijd een gezonde man geweest tot ongeveer 9 maanden geleden, toen de tegenwoordige klachten langzamerhand ontstonden. Hij begon zich toen slap te voelen en werd gauw moe en afgemat. Langzamerhand werd zijn huidkleur gelig-wit. Zijn toestand werd progressief slechter, ofschoon er ook korte perioden van beterschap waren. Sinds eenige maanden zijn zijn beenen stijf en is hij minder goed gaan loopen. Hij heeft geen pijn in de tong, doch ettelijke malen een vuurrooden en brandenden mond gehad. Hij heeft niet uit den neus gebloed en ook geen blauwe huidverkleuringen gehad. De eetlust is goed. Wel is hij vermagerd en heeft hij

dikwijls na het eten een opgeblazen gevoel. De ontlasting is traag en diarrhee heeft hij niet gehad — ook geen urineklachten. Hij rookt niet veel, doch heeft vroeger veel tabak gepruimd. Hij gebruikt weinig of geen alcohol.

Status praesens:

De patiënt maakt geen zieken, maar wel een gedeprimeerden indruk. De gelaatskleur is geel-bleek. Vrij sterke anaemie. Geen cyanose of dyspnoe. De voedingstoestand is vrij goed.

De pupillen reageeren goed op licht en convergentie. De conjunctivae zijn sterk anaemisch en de sclerae duidelijk sub-icterisch. Het gebit is in een zeer slechten toestand. De keel vertoont geen afwijkingen. Aan den hals geen afwijkingen.

De pols is regulair, aequaal en goed gevuld.

De borst beweegt goed en symmetrisch met de ademhaling. De longlevergrens staat ter hoogte van de zesde rib en beweegt goed.

Het hart is normaal van grootte en ligging, geen auscultatorische afwijkingen.

De pulmonen vertoonen geen afwijkingen.

Het abdomen is normaal van vorm en beweegt goed met de ademhaling. Lever en milt zijn niet te voelen. De buikreflex is afwezig.

De knie- en Achillespees-reflexen zijn niet op te wekken. Geen Babinski. Het diepe gevoel van de groote teenen is duidelijk gestoord, de sensibiliteit niet. Er is geen oedeem van de beenen.

Urine: eiwit negatief, geen reductie. Urobiline-reactie sterk positief.

Bloedonderzoek:

Hb. 44 %, E. 1.610.000, L. 5800, R. 7 ‰, Kleurindex 1,3.

Staaf..	2 %	hypersegmentatie.
Segmentk.	77	anisocytose, poikilocytose, polychromasie.
Eosinoph.	1	basophiele korreling.
Basoph.	1	normoblasten en enkele megaloblasten.
Monoc.	0	
Lymphoc.	29	

Reacties van Wassermann en Sachs—Georgi negatief.

Bilirubine-gehalte van het bloedserum (indirect) 18,6 mGr. per L. serum.

12 December 1929:

Hb. 46 %, E. 1.880.000, L. 6800, R. 3 ‰.

17 December 1929:

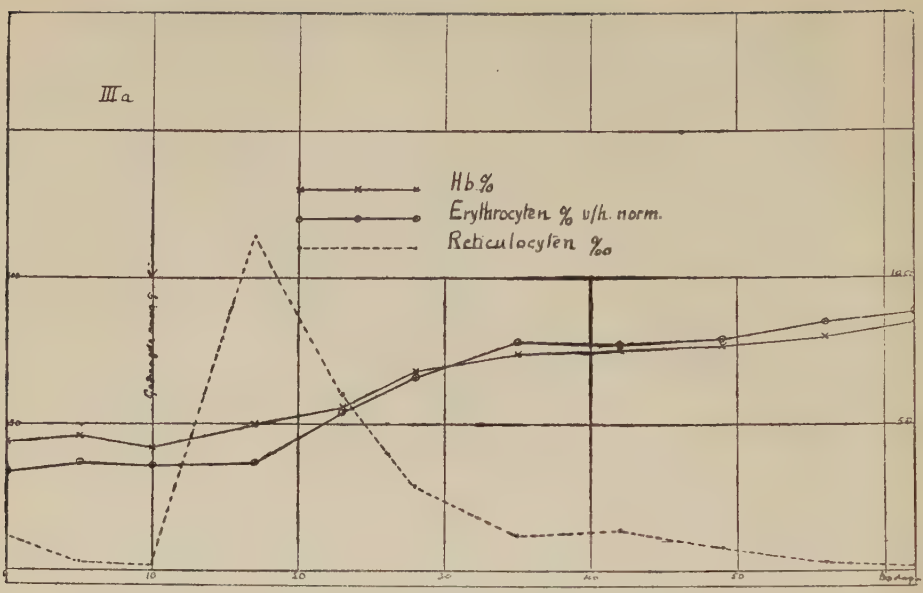
Hb. 42 %, E. 1.800.000, L. 6800, R. 2 ‰.

Therapie:

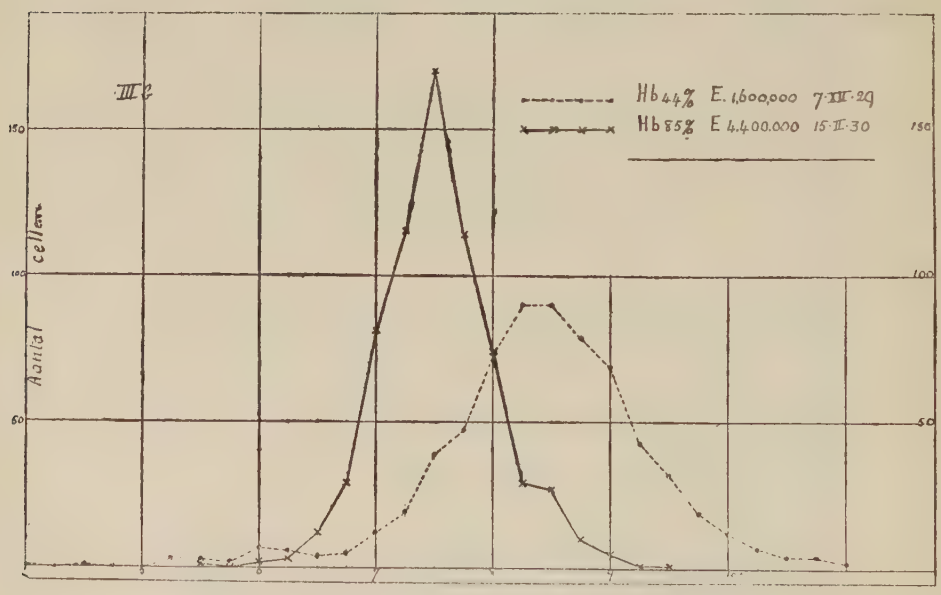
Ventraemon 5 maal daags een eetlepel.

24 December 1929:

Hb. 50 %, E. 1.840.000, L. 8100, R. 114 ‰.



Geval III.



Geval III. Price-Jones curven, elk van 673 cellen.

30 December 1929:
Hb. 50 %, E. 2.725.000, L. 8400, R. 60 ‰.
Staafk. ..... 18 % Veel minder anisocytose en poikilocytose.
Segmentk. ..... 60 Geen basophiele korreling of polychromasie.
Eosinoph. 1
Basoph. 0
Monoc. 7
Lymphoc. 12
Urobilinurie zwak positief.
4 Januari 1930:
Hb. 68 %, E. 3.303.000, L. 9200, R. 29 ‰.
11 Januari 1930:
Hb. 74 %, E. 3.880.000, L. 8700, R. 12 ‰.
Staafk. 3, Segmentk. 69, Eosinoph. 4, Basoph. 0, Monoc. 5, Lymphoc. 31.
Urobiline in de urine een spoortje.
18 Januari 1930:
Hb. 75 %, E. 3.810.000, L. 9800, R. 14 ‰.
25 Januari 1930:
Hb. 77 %, E. 3.940.000, L. 9400, R. 8 ‰.
Staafk. 3, Segmentk. 64, Eosinoph. 1, Bas. 1, Monoc. 3, Lymphoc. 38.
In de urine geen urobiline.
1 Februari 1930:
Hb. 80 %, E. 4.200.000, L. 9000, R. 4 ‰.
15 Februari 1930:
Hb. 85 %, E. 4.400.000, L. 10.400, R. 2 ‰.
In de urine geen urobiline.
De neurologische verschijnselen zijn zoo goed als onveranderd.

Dit was eveneens een treffend succes voor het maagpoeder. Ongeveer den achtsten dag was de reticulocyten-crise bereikt en meteen steeg ook het haemoglobine-gehalte zoowel als het aantal erythrocyten. De Price-Jones curven, aan het begin en aan het eind der behandeling gemaakt, behooren tot de meest sprekende in deze serie.

Geval IV. J. R. Vrouw van 31 jaar (4-12-1929).
Tot 8 jaar geleden is de patiënte goed gezond geweest. Vanaf de geboorte van het jongste kind, 8 jaar geleden, is patiënte eigenlijk minder goed geworden. Zij werd steeds bleeker, gauw moe en luste-

loos, en kreeg veel last van hoofdpijn. Sinds een jaar zijn deze klachten veel erger geworden — patiënte werd veel gauwer moe en was ook kortademig bij inspanning; kreeg last van duizeligheid, sterretjes voor de oogen en oorsuizingen. Gedurende het laatste jaar heeft zij ook veel last van pijn in de botten — op het oogenblik vooral aan de scheenen en op het sternum. Patiënte heeft altijd goed kunnen eten tot vóór eenige weken. Eten van scherpe en zure dingen was pijnlijk aan de tong en het tandvleesch. De ontlasting was altijd geregeld, ofschoon in den laatsten tijd dikwijls dun. Geen urineklachten.

Menses onregelmatig.

Status praesens:

Patiënte maakt nogal een zieken indruk. Zij is zeer anaemisch met een gelige huidskleur. Geen oedemen, cyanose of dyspnoe. Voedingstoestand is goed.

De pols is regulair aequaal, niet gespannen en matig van vulling.

Geen sclerose van de vaatwand.

Oogbewegingen normaal. De pupillen zijn middelwijd, rond, gelijk en reageeren goed op licht en convergentie. De sclerae zijn sub-icterisch, en de conjunctivae zeer anaemisch.

Het gebit is slecht. De tong is glad en niet rood. In de keel geen afwijkingen.

Aan de hals geen abnormale pulsaties. Geen lymphklierzwellingen. De glandula thyreoidea niet vergroot.

De thorax is normaal van vorm en beweegt symmetrisch en goed met de ademhaling.

Sterke pijnlijkheid bij druk op het sternum.

Long-levergrens bij de zesde rib — verschuift goed.

Het hart is niet vergroot. Auscultatie: snelle hartactie, geen souffles.

Aan de pulmonen geen afwijkingen.

Het abdomen is normaal van vorm en beweegt goed bij ademhaling.

De lever is 3 vingers onder de ribbenboog te voelen, met vrij scherpen rand en matig vaste consistentie; oppervlakte is glad. De milt is niet palpabel.

De kniepees-reflexen zijn verhoogd. De Achillespees-reflex is links wel, rechts niet op te wekken. Babinski negatief. Het diepe gevoel in de groote teenen is duidelijk gestoord. De pijn-, temperatuur- en tastzin intact. Top-top-proef goed. Top-neus-proef goed. Knie-hak-proef goed. Romberg positief. Patiënte loopt met licht spastischen gang.

Urine: Urobiline en urobilinogeen-reactie sterk positief.

Bloedonderzoek:

Hb. 52 %, E. 1.900.000. Kleurindex 1,2, L. 4100, R. 6 ‰. Aantal bloedplaatjes sterk verminderd (82.000).

Staafk.	2 %	Anisocytose, poikilocytose, polychromasie,
Segmentk.	65	sterke basophile korreling, normoblasten, 2 x
Eosinoph.	1	megaloblast, hypersegmentatie.
Basoph.	1	
Monoc	0	
Lymphoc.	31	

Bilirubine-gehalte van het bloedserum 5,6 E. (indirect). Direct negatief.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, hoogste totaal-aciditeit 12 %.

In de faeces geen occult bloed aantoonbaar.

Fundus oculi: geen afwijkingen, met name geen bloedinkjes.

Reacties van Wassermann en Sachs—Georgi negatief.

Therapie (8 December 1929): Ventraemon 3 maal daags een eetlepel.

Klinisch verloop:

12 December 1929:

Hb. 45 %, E. 1.490.000, L. 3500, R. 7 ‰.

18 December:

Hb. 51 %, E. 1.830.000, L. 4900, R. 140 ‰.

Staafk. 1, Segmentk. 44, Eos. 1, Basoph. 1, Monoc. 5, Lymphoc. 48.

22 December:

Hb. 59 %, E. 2.130.000, L. 5200, R. 87 ‰.

28 December 1929:

Hb. 74 %, E. 2.570.000, L. 5000, R. 48 ‰.

Staafk. 6, Segmentk. 55, Eos. 2, Basoph. 1, Monoc. 9, Lymphoc. 27.

2 Januari 1930:

Hb. 80 %, E. 3.320.000, L. 5600, R. 36 ‰.

8 Januari 1930:

Hb. 83 %, E. 3.320.000, L. 7400, R. 12 ‰.

Staafk. 12, Segmentk. 56½, Eos. 0, Basoph. 1, Monoc. 4, Lymphoc. 26½.

In de urine nog een spoortje urobiline aanwezig.

13 Januari:

Hb. 90 %, E. 3.750.000, L. 6000, R. 10 ‰.

18 Januari:

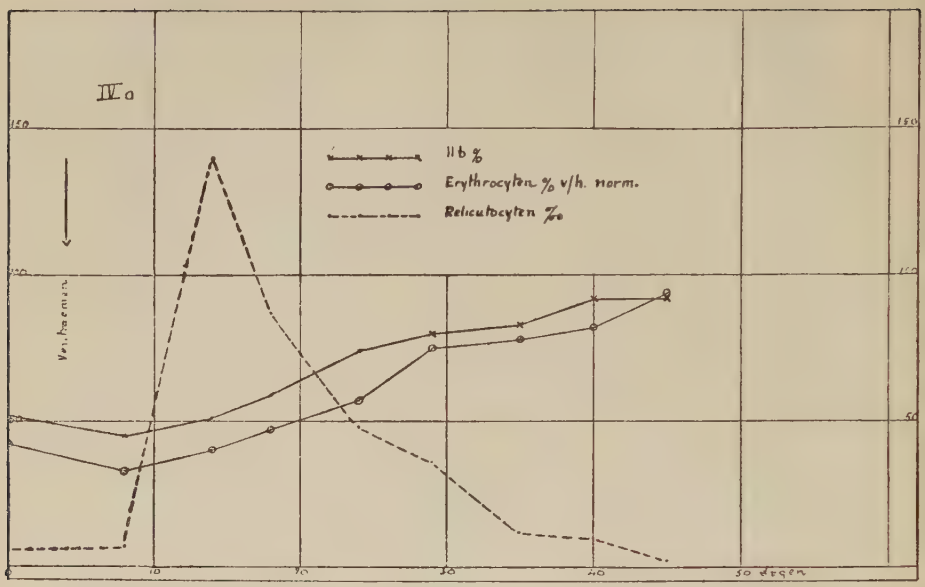
Hb. 90 %, E. 4.240.000, Kleurindex 0,95, L. 5600, R. 2 ‰.

Staafk. 6, Segmentk. 66, Eos. 1, Basoph. 1, Monoc. 5, Lymphoc. 21.

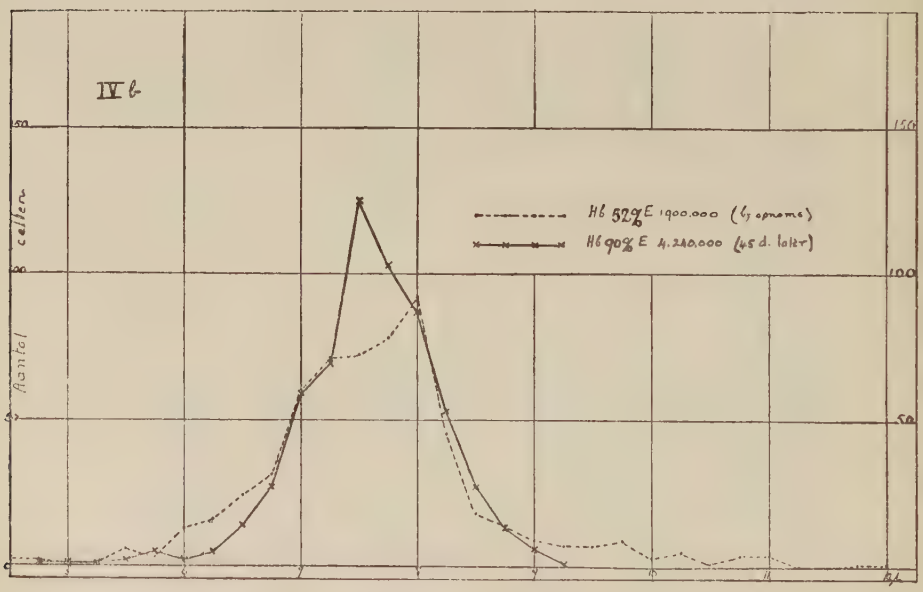
In de urine geen urobiline.

Het aantal bloedplaatjes is ongeveer normaal.

Opnieuw gefractioneerd maagonderzoek — geen vrij zoutzuur en lage totaal aciditeit.



Geval IV.



Geval IV. Price-Jones curven, elk van 500 cellen.

In dit geval is tevens pepsine-zoutzuur toegediend, doch het resultaat is daardoor zeker niet sprekender dan in een der vorige gevallen. Het hoogtepunt der vitaalkleurbare cellen werd ongeveer den 10en dag bereikt. De Price-Jones curven, aan het begin en aan het eind der behandeling gemaakt, zijn minder treffend dan de vorige, hoewel de grootere spreiding aan het begin wel duidelijk uitkomt.

Geval V. F. v. d. S. Vrouw van 56 jaar (21 December 1929).

Sinds ongeveer 3 jaar voelt patiënte zich in toenemende mate moe en slap. De eetlust is slecht, en het eten wordt nog meer bemoeilijkt door de pijnlijkheid van de tong, die tegelijkertijd met de vermoeidheid is opgetreden. Alle scherpe en zoute spijzen moet patiënte vermijden. Een benauwd gevoel op de maag is langzamerhand ontstaan en in den laatsten tijd heeft patiënte ook dikwijls moeten braken. Zij heeft geen slikbezwaren en ook geen pijn in de maagstreek. Zij is in de laatste jaren steeds bleeker geworden en is vermagerd — bij de geringste inspanning wordt ze kortademig. De ontlasting is altijd erg traag geweest. Geen mictie-klachten. Als kind heeft zij dikwijls aan de maag geleden — ze braakte direct na het eten, had last van zuur en pijn in de maagstreek. Op haar 15e jaar werd ze daarvoor voor eenige maanden in een ziekenhuis opgenomen.

Status praesens:

Patiënte maakt een zieken en zeer vermoeiden indruk. Zij is zeer anaemisch, sub-icterisch van kleur — geen dyspnoe of cyanose. De voedingstoestand is slecht. De pols is regulair, aequaal, niet gespannen. Freq. 108.

De oogbewegingen zijn goed. De sclerae sub-icterisch en de conjunctivae zeer anaemisch. De pupillen reageeren goed op licht en convergentie.

Facialis musculatuur intact. Prothese van de onder- en bovenkaak. De tong is in het midden sterk gegroefd en aan de zijkanten glad. In de keel geen afwijkingen.

Aan den hals geen lympklieren te voelen. Geen abnormale pulsaties en de glandula thyreoïdea niet vergroot.

Het sternum is pijnlijk bij bekloppen. Long-levergrens bij de 5e rib, verschuift bij ademhaling.

Het hart is ongeveer 2 vingers naar links vergroot. Auscultatie: systolische geruischen aan alle ostia hoorbaar.

Pulmonen: voor- en achterkant verscherpt ademen en verspreide piepende rhonchi.

Het abdomen is normaal van vorm — geen zichtbare peristaltiek. Lever drie vingers onder ribbenboog palpabel, pijnlijk bij druk, glad van oppervlak en van vrij vaste consistentie. Milt voelbaar, hard van consistentie en gevoelig bij druk.

Kniepeesreflexen verhoogd. Achillespeesreflex links wel, rechts niet op te wekken. Babinski beiderzijds twijfelachtig.

Diepe gevoelstoornissen in zeer lichten graad aanwezig. Knie-hakproef wordt atactisch uitgevoerd. Romberg positief. Top-topproef en top-neusproef worden goed uitgevoerd.

Fundus oculi beiderzijds multipele kleine bloedingen.

Rectaal en vaginaal geen afwijkingen.

Urine: albumen spoortje aanwezig. Urobilinogeen positief. Urobiline sterk positief. Bilirubine negatief.

Bloedonderzoek:

Hb. 33 %, E. 850.000, Kleurindex 1,6, L. 2900, R. 3 ‰. Bloedplaatjes 40.000.

Staafk.	3½ %	Sterke anisocytose, poikilocytose. Megalocy-
Segmentk.	51½	tose, polychromasie, basophile korreling en
Eosinoph.	0	hypersegmentatie.
Basoph.	0	Normoblasten 7.
Monoc.	2	Megaloblasten 1.
Lymphoc.	43	

Hijmans v. d. Bergh direct negatief
indirect 22 m. Gr. per L. serum.

De Wassermann en Sachs-Georgi-reacties negatief.

In de faeces geen occult bloed aantoonbaar.

Functioneel maagonderzoek: zeer snelle ontlediging, geen vrij zoutzuur, hoogste totaal-aciditeit 30 %.

Therapie: 3 maal daags een eetlepel Ventraemon en pepsine-zoutzuur.

Verloop:

27 December 1929:

Hb. 38 %, E. 1.030.000, L. 2900, R. 38 ‰.

2 Jan. 1930:

Hb. 32 %, E. 1.000.000, L. 5200, R. 20 ‰.

Bloedbeeld verder nog ongeveer hetzelfde.

7 Januari 1930:

Hb. 31 %, E. 940.000, L. 4100, R. 4 ‰.

11 Januari 1930:

Algemeene toestand gaat achteruit. Een bloedtransfusie van 500 c.c. wordt gedaan. Patiënte krijgt nu alleen 5 maal daags Pernaemon.

15 Januari 1930:

Hb. 29 %, E. 1.190.000, L. 3700, R. 4 ‰.

17 Januari 1930:

Andermaal bloedtransfusie van 500 c.c. Patiënte krijgt nu Pernaemon (5 d.d.) en Ventraemon (3 d.d.c.).

22 Januari 1930:

Hb. 38%, E. 1.300.000, L. 3000, R. 45 ‰.

Staafk. 0, Segmentk. 66, Eos. 0, Basoph. 1, Monoc. 1, Lymphoc. 32.

Patiënte krijgt nu, behalve Pernaemon en Ventraemon, ook een leverextract, gemaakt van 250 Gr. lever.

28 Januari 1930:

Hb. 42%, E. 2.200.000, L. 3100, R. 31 ‰.

3 Februari 1930:

Hb. 50%, E. 2.860.000, L. 6100, R. 13 ‰.

Staafk. 2, Segmentk. 53, Eos. 3, Basoph. 1, Monoc. 8,5, Lymphoc. 32,5.

Lever nog duidelijk palpabel, milt even voelbaar. Urobiline in de urine zwak positief.

8 Februari 1930:

Hb. 53%, E. 3.280.000, L. 4500, R. 8 ‰.

Verder wordt geen Pernaemon of lever-extract, doch alleen 5 maal daags een eetlepel Ventraemon gegeven.

14 Februari 1930:

Hb. 65%, E. 3.710.000, L. 5700, R. 3 ‰.

Staafk. 1, Segmentk. 55, Eos. 6, Basoph. 2, Monoc. 4, Lymphoc. 32

19 Februari 1930:

Hb. 80%, E. 4.390.000, L. 5800, R. 2 ‰.

In de urine geen urobiline meer.

24 Februari 1930:

Hb. 78%, E. 4.500.000, L. 5900, R. 3 ‰.

1 Maart 1930:

Hb. 82%, E. 4.630.000, L. 5800, R. 2 ‰.

Staafk. 1, Segmentk. 54, Eos. 6, Basoph. 1, Monoc. 5, Lymphoc. 33.

6 Maart 1930:

Hb. 89%, E. 4.460.000, L. 4900, R. 4 ‰.

Staafk. 1, Segmentk. 51, Eos. 8, Basoph. 2, Monoc. 13, Lymphoc 25.

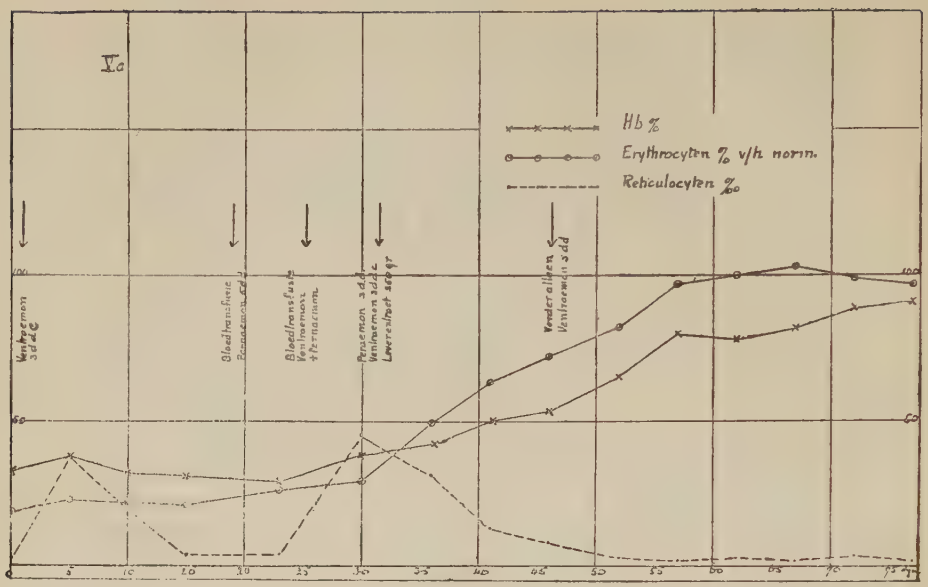
Hijmans v. d. Bergh direct en indirect negatief.

11 Maart 1930:

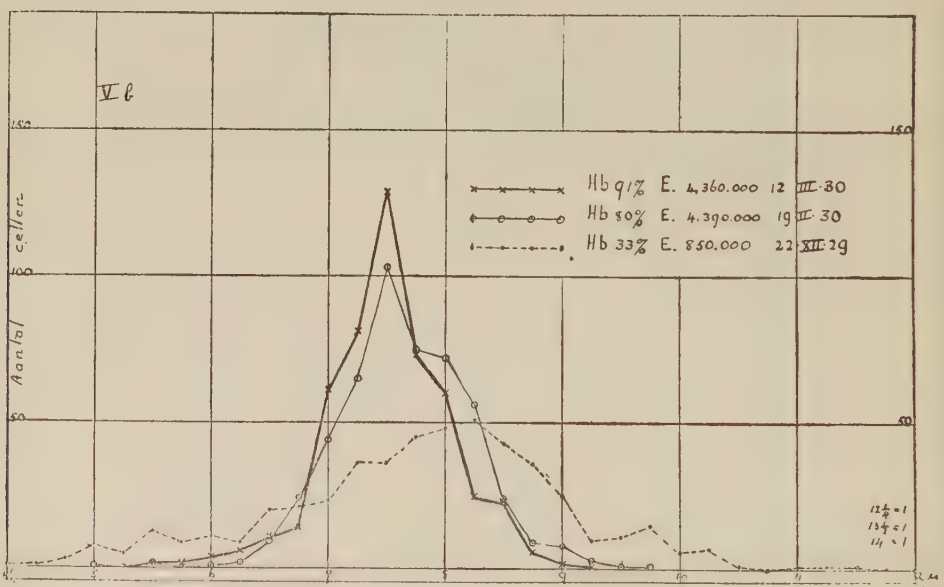
Hb. 91%, E. 4.360.000, L. 5000, R. 2 ‰.

Staafk. 3, Segmentk. 51, Eos. 7, Basoph. 2, Monoc. 7, Lymphoc. 30.

Romberg positief. Knie–hakproef wordt links en rechts goed uitgevoerd. Babinski beiderzijds twijfelachtig. Geen duidelijke diepe gevoelstoornissen.



Geval V.



Geval V. Price-Jones curven, elk van 500 cellen.

Hier heeft driemaal daags een eetlepel maagpoeder plus pepsine-zoutzuur niet mogen baten. Pas nadat 2 maal bloedtransfusie was verricht, en Pernaemon (3 d.d. buisje) plus Ventraemon (3d.d.c.), plus leverextract, getrokken van 250 gram lever werd toegediend, is er een gunstige reactie opgetreden. De geringe, doch niettemin duidelijke vermeerdering der reticulocyten na de eerste toediening van maagpoeder zou als bewijs aangevoerd kunnen worden, dat de begindosis waarschijnlijk te klein is geweest. Vanaf den 46sten dag der behandeling kreeg de patiënte verder alleen Ventraemon (5 d.d.c.) — het haemoglobine-gehalte en het erythrocyten-getal ging desalniettemin steeds verder omhoog. Het verschil tusschen de Price-Jones aan het begin en die aan het eind van de behandeling is in het oog loopend.

Geval VI. A. B. Vrouw van 34 jaar (8 Maart 1930).

Het is ongeveer twee jaar, dat patiënte zich niet goed gevoelt. Haar klachten zijn langzamerhand ontstaan en steeds erger geworden. Zij gevoelde zich altijd moe en slap; stond 's morgens moe op en wilde maar den geheelen dag blijven liggen. De eetlust werd steeds minder en zij vermagerde zichtbaar. Ze kreeg pijn in de tong, wat op het laatst zóó erg werd, dat alle eten pijnlijk was. Ze heeft nooit diarrhee gehad. Een doof gevoel in de vingers en de teenen heeft ze niet gehad.

In Aug. 1928 is ze heel slecht geweest — het haemoglobine-gehalte was slechts 15 %. Ze is toen ergens in Duitschland in een ziekenhuis opgenomen en daar gedurende twee maanden met Hepatopson behandeld. Zij werd ontslagen met haemoglobine 63 %. Ze ging door met het gebruik van Hepatopson, aan het begin driemaal daags en later zelfs zesmaal daags. Haar toestand bleef gedurende het volgende jaar tamelijk goed, ofschoon ze af en toe achteruitging en meer van het leverpraeparaat gebruiken moest, totdat eindelijk tegen het eind van verleden jaar een totale inzinking kwam. Hepatopson, zesmaal daags gebruikt, bleek niet meer te helpen. Daarna heeft haar dokter haar Stomopson (Duitsch praeparaat van gedroogde varkensmaag) laten gebruiken. Dit hielp aanvankelijk tot op zekere hoogte, doch daarna is haar toestand sterk achteruitgegaan en heeft ze veel last van pijn in de tong gekregen.

Status praesens:

Patiënte maakt een zieken en slappen indruk, ofschoon ze zich inspant om opgeruimd te lijken. Zij is geel-bleek van kleur met sterk anaemische slijmvliezen. Er bestaat geen dyspnoe of cyanose — de sclerae zijn duidelijk subicterisch getint. De voedingstoestand laat veel te wenschen over.

De pols is regulair, aequaal en vrij goed gevuld.

De oogbewegingen zijn intact. De sclerae subicterisch en de conjunctivae zeer anaemisch.

De pupillen zijn rond, gelijk, middelwijd en reageeren goed op licht en convergentie.

Het gebit is slecht. De tong is glad en atrophisch. In de keel geen afwijkingen.

Facialis musculatuur intact.

Aan den hals geen lymphklierzwellingen of andere afwijkingen.

De thorax is eenigszins afgeplat, doch beweegt goed en symmetrisch bij de ademhaling. De longlevergrens staat ter hoogte van de zesde rib en verschuift goed.

Hartfiguur niet vergroot. Anaemische geruischen over alle ostia.

Aan de pulmonen geen afwijkingen.

Het abdomen is normaal van vorm en beweging. De lever is voelbaar 2 vingers onder de ribbenboog, ook de milt is even te voelen.

De peesreflexen zijn aanwezig, doch zeer laag. Enkele subcutane bloedingen aan de beenen. Geen Babinski. Het diepe gevoel is niet gestoord.

Urine: urobiline sterk positief.

Verder geen afwijkingen.

Bloedonderzoek:

Hb. 38 %, E. 1.900.000, Kleurindex 0,9, L. 2600, R. 6 ‰.

Jeugdvormen	5	Sterke anisocytose en poikilocytose. Baso-
Staafk.	5 %	phile puncteering en polychromasie.
Segmentk.	39.5	Normoblasten 6.
Eosinoph.	0	Megaloblasten 3.
Basoph.	0	
Monoc.	0	
Lymphoc.	50.5	

Thrombocyten sterk verminderd.

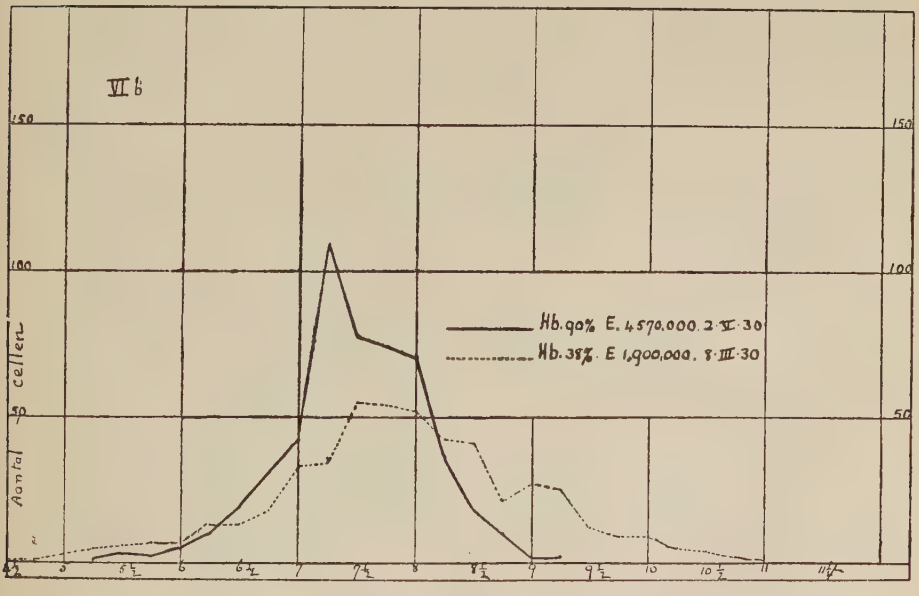
Hijmans v. d. Bergh direct negatief, indirect 1,8 E.

De Wassermann-reactie is negatief.

In de faeces geen occult bloed aantoonbaar.

Therapie: 6 maal daags een eetlepel Ventraemon plus pepsinezoutzuur.

Geval VI.



Geval VI. Price-Jones curven, elk van 500 cellen.

16 Maart 1930:
Hb. 32 %, E. 1.850.000, Kleurindex 0,8, L. 2700, R. 30 °/oo.
20 Maart 1930::
Hb. 39 %, E. 2.300.000, L. 4000, R. 204 °/oo.
Celformule: Myelocyten 1, Staafk. 5, Segm. 54, Eos. 4, Bas. 0, Monoc. 4, Lymphoc. 32. Ook 1 megaloblast en 5 normoblasten gezien.
27 Maart 1930:
Hb. 53 %, E. 3.150.000, L. 7000, R. 100 °/oo.
1 April 1930:
Hb. 72 %, E. 3.660.000, L. 7400, R. 28 °/oo.
Staafk. 7, Segm. 63, Eos. 2, Bas. 1, Monoc. 1, Lymphoc. 26.
Aantal plaatjes duidelijk vermeerderd.
10 April 1930:
Hb. 75 %, E. 3970.000, L. 7500, R. 43 °/oo.
Staafk. 3½, Segm. 61½, Eos. 5½, Bas. 0, Monoc. 6½, Lymphoc. 23.
In de urine nog een spoortje urobiline.
18 April 1930:
Hb. 81 %, E. 4.500.000, L. 10300, R. 18 °/oo.
25 April 1930:
Hb. 86 %, E. 4.300.000, L. 7400, R. 10 °/oo.
Staafk. 3, Segm. 74, Eos. 0, Bas. 1, Monoc. 6, Lymphoc. 16.
2 Mei 1930:
Hb. 90 %, E. 4.750.000, L. 9600, R. 5 °/oo.
Celformule: Staafk. 6, Segment 61, Eos. 4, Bas. 0, Monoc. 10, Lymphoc. 19.
Thrombocyten ongeveer normaal.
Urine: geen urobiline.

In dit geval is, zooals uit de graphische voorstelling blijkt, de anaemie van het begin tot het eind der behandeling hypochroom geweest, ofschoon de index aan het begin niet ver beneden 1 was.

Bij deze patiënte werd het eerste bloedonderzoek tevens verricht door een ervaren haematoloog die eveneens een kleurindex $<$ 1 vond.

De Price-Jones curve aan het begin was ook niet zeer typisch, hoewel de graad der megalocytose voldaan heeft aan het criterium van Jörgensen en Warburg, n.l. dat meer dan 15 % der getelde cellen een gemiddelde doorsnede behooren te hebben, grooter dan 8,5 μ — 135 der 500 gemeten cellen,

dus 27 % hadden een gemiddelde doornsede van minstens 8,5 μ.

Het resultaat der behandeling was echter niet minder treffend dan dat der vorige gevallen. De reticulocyten crise op den elfden dag was buitengewoon groot en de verbetering van het haemoglobinegehalte was evenredig daaraan.

Geval VII. J. P. Man van 62 jaar (6 April 1930).

Patiënt is tot vóór twee jaar altijd goed gezond geweest. Daarna is hij het eerst over zijn tong beginnen te klagen — in het midden van de tong ontstonden diepe groeven, die de oorzaak waren van veel pijn in de tong, vooral bij het eten van sterke spijzen. Hij begon zich ook moe en slap te gevoelen — stond moe op en ging moe naar bed, zoodat hij langzamerhand niet meer in staat was, zijn zaken te behartigen. In den zomer van verleden jaar was zijn toestand zoo zorgwekkend, dat hij meende, niet lang meer te zullen leven. Hij werd toen door den dokter met Pernaemon behandeld en werd weer heelebeter, herkreeg zijn eetlust en levenslust en was weer volkomen in staat, zijn dagelijksch werk te verrichten. Zijn bloed was daarbij van 30 tot 80 % gestegen. Het gebruik van Pernaemon werd daarop gestaakt en 12 weken later was zijn toestand achteruitgegaan.

Status praesens:

Patiënt maakt geen zieken, maar wel een slappen indruk. Hij is zeer anaemisch met gelige bijkleur. Geen dyspnoe en geen cyanose. De voedingstoestand is vrij goed.

De pols is aequaal, regulair en tamelijk goed gevuld, niet abnormaal gespannen. Vat even voelbaar.

De oogbewegingen zijn intact. De slijmvliezen zijn anaemisch. De pupillen zijn gelijk en rond en reageeren goed op licht en convergentie.

De tong is vochtig en beslagen en glad aan de randen. Het gebit is zeer slecht.

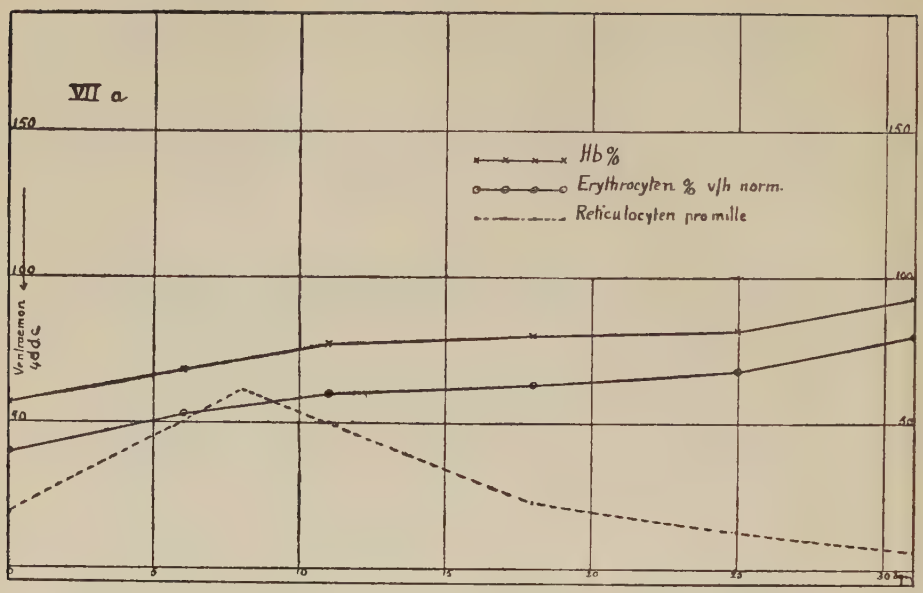
In de keel geen afwijkingen.

Aan den hals zijn geen abnormale lymphklieren te voelen.

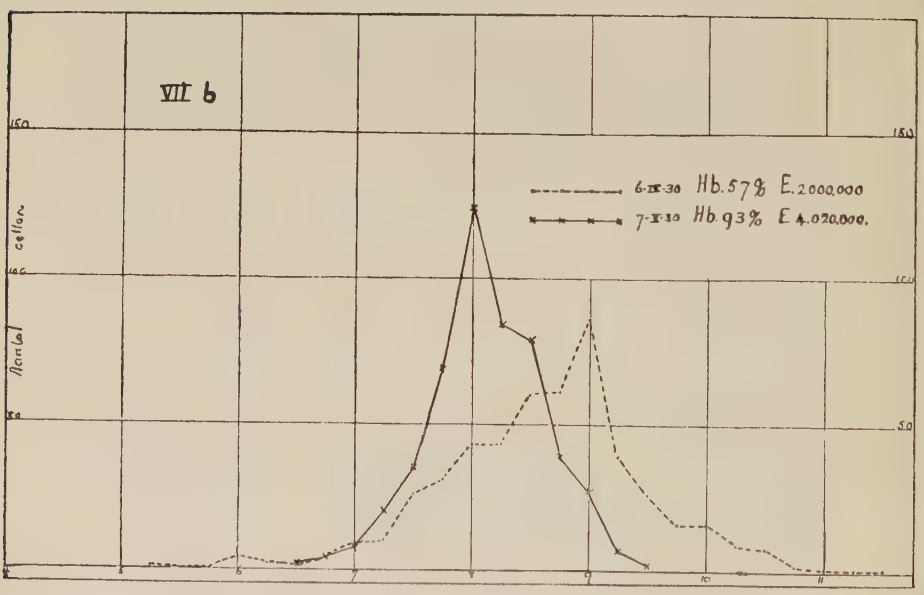
De borst is normaal en symmetrisch van vorm, en beweegt behoorlijk met de ademhaling.

Aan hart en longen geen afwijkingen.

Het abdomen is normaal van vorm en beweging. Geen pijn bij druk. De lever is even voelbaar onder de ribbenboog. De milt is juist even palpabel en van eenigszins vaste consistentie.



Geval VII.



Geval VII. Price-Jones curven, elk van 500 cellen.

De knie- en Achillespeesreflexen zijn positief, doch aan den lagen kant. Voetzoolreflex normaal. Geen stoornis van het diepe gevoel.

Urine: albumen negatief, urobiline sterk positief.

Bloedonderzoek:

Hb. 57 %, E. 2000.000, kleurindex 1,4, L. 4900, R. 19 ‰.

Staafk. ..... 3 %
Segmentk. 57
Eosinoph. 3
Basoph. 2
Monoc. 4
Lymphoc. 31

Hypersegmentatie, anisocytose, poikilocytose en polychromasie. 1 megaloblast en verscheidene normoblasten gezien. De bloedplaatjes zijn duidelijk verminderd.

Therapie: 4 maal daags een eetlepel ventraemon. Deze patiënt wordt loopend behandeld.

12 April 1930:

Hb. 68 %, E. 2. 650.000, L. 4000, R. 50 ‰.

17 April 1930:

Hb. 77 %, E. 2.970.000, L. 6200, R. 50 ‰.

Staafk. ..... 5 %
Segmentk. 53
Eosinoph. 8
Basoph. 1
Monoc. 6
Lymphoc. 27

Geringe anisocytose en poikilocytose. Bloedplaatjes ongeveer normaal.

24 April 1930:

Hb. 80 %, E. 3.170.000, L. 5000, R. 23 ‰.

In de urine urobiline zwak positief.

Staafk. 6, Segm. 42, Eos. 8, Basoph. 1, Monoc. 4, Lymphoc. 39.

1 Mei 1930:

Hb. 82 %, E. 3.470.000, L. 5400, R. 13 ‰.

8 Mei 1930:

Hb. 93 %, E. 4.020.000, L. 6300, R. 6 ‰.

Staafk. 5, Segm. 36, Eos. 5, Bas. 2, Monoc. 9, Lymphoc. 43.

Bloedplaatjes ongeveer normaal.

In de urine geen urobiline.

Deze patiënt is loopend behandeld en kon niet langer dan een maand geobserveerd worden. Zooals duidelijk in de graphische voorstelling te zien is, gingen het haemoglobinegehalte en het aantal der erythrocyten gestadig omhoog — het karakter der anaemie bleef echter gedurende den geheelen behandelingstijd sterk hyperchroom. Uit de Price-Jones

curven blijkt ook, dat de gemiddelde grootte der roode bloedcellen meer tot het normale is genaderd, ofschoon minder dan in sommige der vorige gevallen, die langer konden gecontrôleerd worden. Blijkbaar loopt de verbetering van het aantal der roode bloedcellen niet steeds parallel met die der grootte.

Geval VIII. T. V. Man van 56 jaar (2 April 1930).

Het is nu ongeveer 3½ jaar, dat patiënt zich ziek is gaan voelen. In Januari 1927 heeft hij zijn dokter geraadpleegd. Hij voelde zich altijd moe en afgemat, had last van hartkloppingen en viel dikwijls flauw. Hij ging hoe langer hoe bleeker zien en vermagerde zichtbaar.

In Maart 1927 heeft hij op medisch advies een zeereis gemaakt en een tijdlang in het Zuiden van Frankrijk vertoefd. Desondanks is zijn toestand steeds achteruitgegaan. Hij werd toen met lever behandeld en moest gedurende ruim twee maanden in bed blijven. Daarna is hij, tot op zekere hoogte verbeterd, in Holland teruggekomen en was gedurende twee maanden in staat, zijn werkzaamheden waar te nemen. Langzamerhand is zijn toestand toen weer achteruitgegaan, totdat hij in Januari 1928 weer heel ernstig ziek geworden is. Hij kreeg toen ook veel last van diarrhee, viel dikwijls flauw en was uitermate verzwakt. Hij werd met Pernaemon behandeld en was na zes weken weer in staat om uit te gaan. Hij ging door met dagelijks vier buisjes Pernaemon te gebruiken. Hij bleef toen een jaar lang vrij goed gezond en was in staat, zijn dagelijksch werk te verrichten. Daarna is hij toen, ondanks het gebruik van Pernaemon, weer achteruitgegaan, en steeds verminderd, hoewel er af en toe korte periodes van beterschap waren. Hij is nu alweer 10 weken thuis en gebruikt dagelijks 6 à 7 buisjes Pernaemon, doch zonder eenig resultaat. Patiënt heeft last van pijn in de tong en een doof gevoel in de vingers.

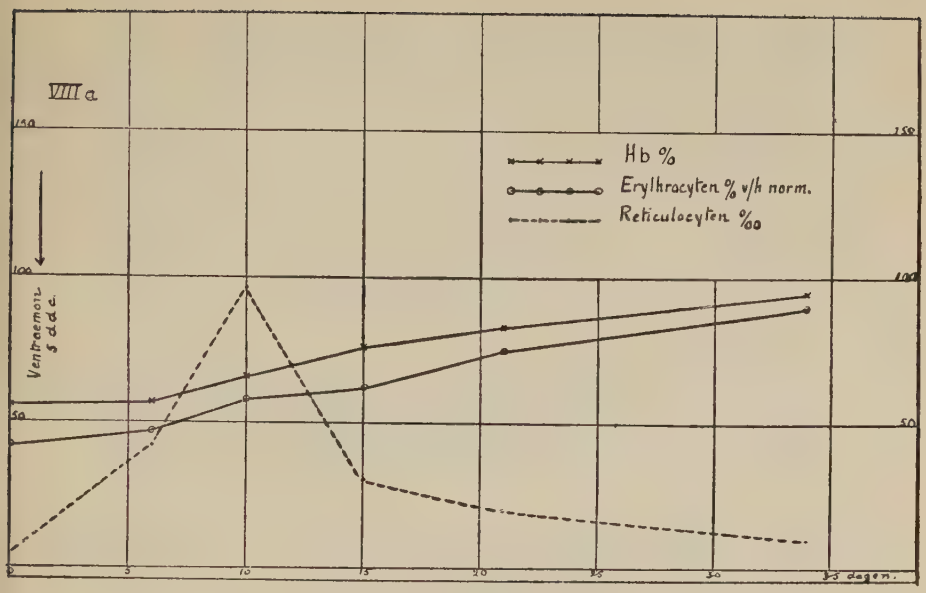
Status praesens:

Patiënt ziet er zeer bleek en anaemisch uit. De huidkleur is geelbleek. Geen dyspnoe, cyanose of icterus. De voedingstoestand laat veel te wenschen over.

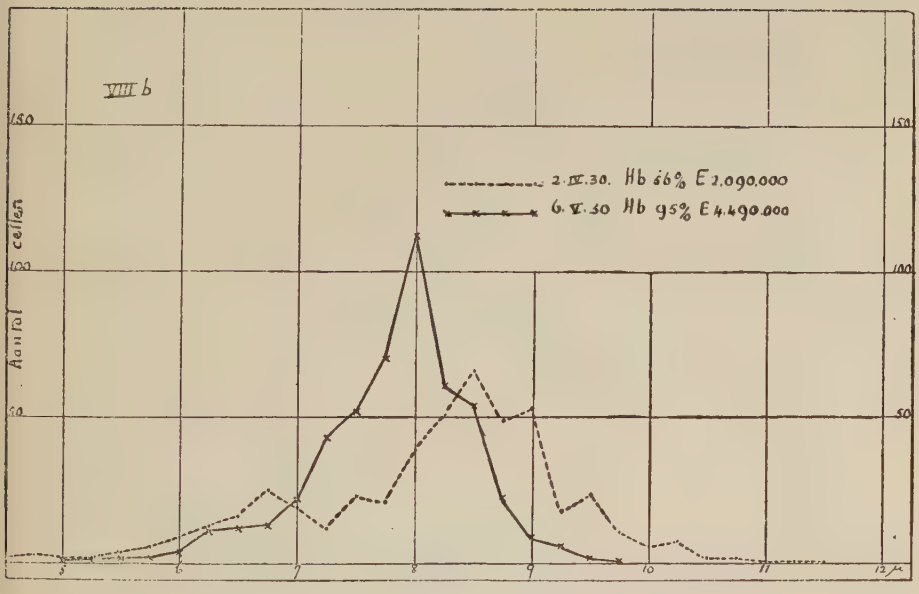
De pols is regulair, aequaal en goed gevuld.

De oogbewegingen zijn intact. De pupillen reageeren op licht en convergentie. De conjunctivae zijn zeer anaemisch, de sclerae niet icterisch.

Het gebit is slecht. De tong is vochtig, glad en atrophisch.



Geval VIII.



Geval VIII. Price-Jones curven, elk van 500 cellen.

In de keel geen afwijkingen.

In den hals geen klierzwellingen of andere afwijkingen.

De thorax is normaal van vorm en beweegt symmetrisch.

De hartfiguur is normaal van grootte — zachte souffles over de verschillende ostia.

Aan de longen geen afwijkingen.

Het abdomen is normaal van vorm en beweging. De lever is even palpabel onder de ribbenboog, ook de milt is duidelijk voelbaar.

De knie- en Achillespeesreflexen zijn beiderzijds levendig. Geen Babinski. Geen stoornis van het diepe gevoel is aantoonbaar.

Urine: urobiline sterk positief, geen bilirubine.

Bloedonderzoek:

Hb. 56%, E. 2.090.000, Kleurindex 1,3, L. 4.700, R. 4 ‰.

Staafk.	2%	Anisocytose, poikilocytose, polychromasie
Segmentk.	46	en basophile korreling van de roode cellen.
Eosinoph.	0	Normoblasten en 1 megaloblast gezien.
Basoph.	0	Bloedplaatjes sterk verminderd.
Monoc.	0	
Lymphoc.	52	

In de faeces geen occult bloed aantoonbaar.

Therapie: vijfmaal daags een eetlepel Ventraemon.

8 April 1930:

Hb. 57%, E. 2.340.000, L. 7000, R. 42 ‰.

12 April 1930:

Hb. 66%, E. 2.900.000, L. 7000, R. 96 ‰.

Staafk. 1, Segm. 51, Eos. 7, Bas. 1, Monoc. 1, Lymphoc. 39.

17 April 1930:

Hb. 76%, E. 3.080.000, L. 6100, R. 30 ‰.

23 April 1930:

Hb. 83%, E. 3.250.000, L. 6300, R. 20 ‰.

Staafk. 2, Segm. 52, Eos. 10, Bas. 2, Monoc. 9, Lymphoc. 25.

Aantal bloedplaatjes ongeveer normaal.

6 Mei 1930:

Hb. 95%, E. 4.490.000, L. 7500, R. 10 ‰.

Staafk. 1, Segm. 46½, Eos. 4, Bas. 1, Monoc. 9½, Lymphoc. 38.

In de urine geen urobiline.

In dit geval is de reticulocyten crise den tienden dag na het begin der behandeling bereikt en gingen het haemoglobinegehalte en het erythrocytengetal constant omhoog. Ook deze patiënt is slechts 34 dagen onder observatie geweest en dit verklaart ook den vorm van de Price-Jones curven.

Geval IX. G. B. Vrouw van 59 jaar (28 Maart 1930).

Patiënte is sedert 8 maanden zich minder goed gaan voelen. Ze klaagt over moedheid, zwakte in de beenen en lusteloosheid. Zij leed de laatste 17 jaar aan beenzweren en schreef haar klachten daaraan toe. Zij ging geleidelijk achteruit en sinds drie maanden is de eetlust slecht geworden. Pijn in de maag had zij niet; ook geenerlei klachten over den buik. Sedert ongeveer twee maanden is zij geleidelijk geel-bleek geworden. Pijn in de tong heeft ze niet gekregen, ook niet bij het eten van scherpe spijzen. Ze was af en toe misselijk en heeft ook gebraakt. In het braaksel zat nooit voedsel van den vorigen dag, ook geen bloed — het was nooit koffiekleurig. De ontlasting was in den laatsten tijd zeer traag. Geen mictieklachten.

Status praesens:

Patiënte maakt een zeer lijdenden en gedeprimeerden indruk. De huid is zeer bleek met een citroengele bij-tint. Sterke anaemie — geen dyspnoe of cyanose. De voedingstoestand is vrij goed.

De pols is regulair, aequaal, weinig gevuld en niet gespannen. Freq. 120.

De oogbewegingen zijn goed. De sclerae subicterisch en de conjunctivae zeer anaemisch. De pupillen zijn gelijk, rond, iets minder dan middelwijd, reageeren behoorlijk op licht en convergentie.

De tong is vochtig, beslagen en niet glad.

Het gebit is in een zeer slechten toestand.

In de keel geen afwijkingen.

Aan den hals geen lymphklierzwellingen of abnormale pulsaties. De schildklier is niet vergroot.

De thorax is tonvormig, beweegt weinig doch gelijkmatig met de ademhaling.

De long-levergrens staat bij de zesde rib en verschuift nauwelijks.

De hartfiguur is naar beide kanten iets vergroot. Auscultatie: luide systolische souffles aan de punt en boven alle ostia.

Aan de longen geen afwijkingen.

Sterke hangbuik — beweegt weinig met de ademhaling. Percutorisch is de lever iets vergroot. Geen pijn bij druk.

De knie- en Achillespeesreflexen zijn zwak aanwezig. Geen Babinski.

Aan beide onderbeenen talrijke litteekens van oude ulcera met pigmentatie en atrophie van de huid. Aan den lateralen kant van den linkerenkel twee groote ulcera.

Beiderzijds oedeem op den voetrug. Geen stoornis van het diepe gevoel of den tastzin.

In de fundus oculi geen afwijkingen.

Rectaal en vaginaal geen bijzonderheden.

Urine: albumen positief — sediment: enkele leucocyten. Urobiline sterk positief, bilirubine negatief.

Bloedonderzoek:

Hb. 34 %, E. 1.160.000, Kleurindex 1,3, L. 3000, R. 6 ‰, Bloedplaatsjes 80.000.

Staafk.	1 %	Hypersegmentatie. Sterke anisocytose en poikilocytose, megalocytose, polychromasie en basophile puncteering. Verscheidene normoblasten en 3 megaloblasten op 100 witte cellen gezien.
Segmentk.	53	
Eosinoph.	1	
Basoph.	0	
Monoc.	2	
Lymphoc.	43	

Hijmans v. d. Bergh direct negatief, indirect 2,8 E.

Ureum-gehalte van het bloedserum 300 m. Gr. per L. Bloeddruk Riva Rocci $^{150}/_{60}$.

De Wassermann en Sachs-Georgi negatief.

In de ontlasting geen occult bloed aantoonbaar.

Functioneel maagonderzoek: geen vrij zoutzuur.

Therapie (27 Maart 1930):

Zesmaal daags een eetlepel Ventraemon.

Verloop: 1 April 1930:

Hb. 33 %, E. 1.070.000, L. 3100, R. 95 ‰.

Staafk. 10 %, Segm. 62, Eos. 0, Bas. 1, Monoc. 0, Lymph. 27.

Op 100 witte cellen 1 megaloblast en 7 normoblasten gezien.

7 April 1930:

Hb. 39 %, E. 1.375.000, L. 4400, R. 215 ‰.

12 April 1930:

Hb. 54 %, E. 1.570.000, L. 4500, R. 180 ‰.

17 April 1930:

Hb. 58 %, E. 1.980.000, L. 3500, R. 136 ‰.

Staafk. 4 %, Segm. 65, Eos. 0, Bas. 0, Monoc. 9, Lymph. 22.

In de urine urobiline nog sterk positief.

22 April 1930:

Hb. 64 %, E. 1.880.000, L. 3300, R. 84 ‰.

28 April 1930:

Hb. 73 %, E. 2.820.000, L. 4500, R. 66 ‰.

Staafk. 4 %, Segm. 65, Eos. 0, Bas. 0, Monoc. 9, Lymph. 22,

3 Mei 1930:

Hb. 88 %, E. 3.360.000, L. 4800, R. 50 ‰.

8 Mei 1930:

Hb. 91 %, E. 3.460.000, L. 6400, R. 33 ‰.

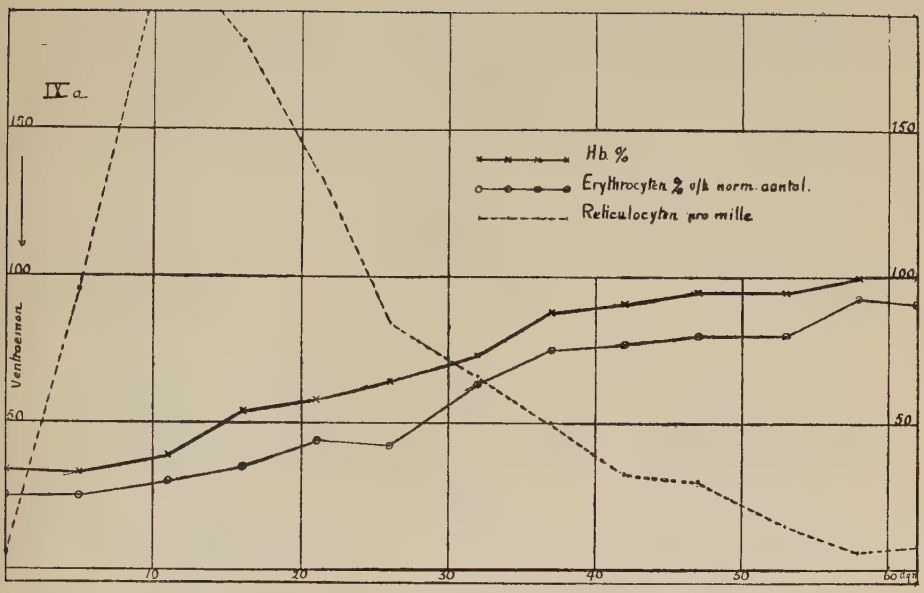
Staafk. 4 %, Segm. 72, Eos. 3, Bas. 0, Monoc. 11, Lymph. 10.

13 Mei 1930:

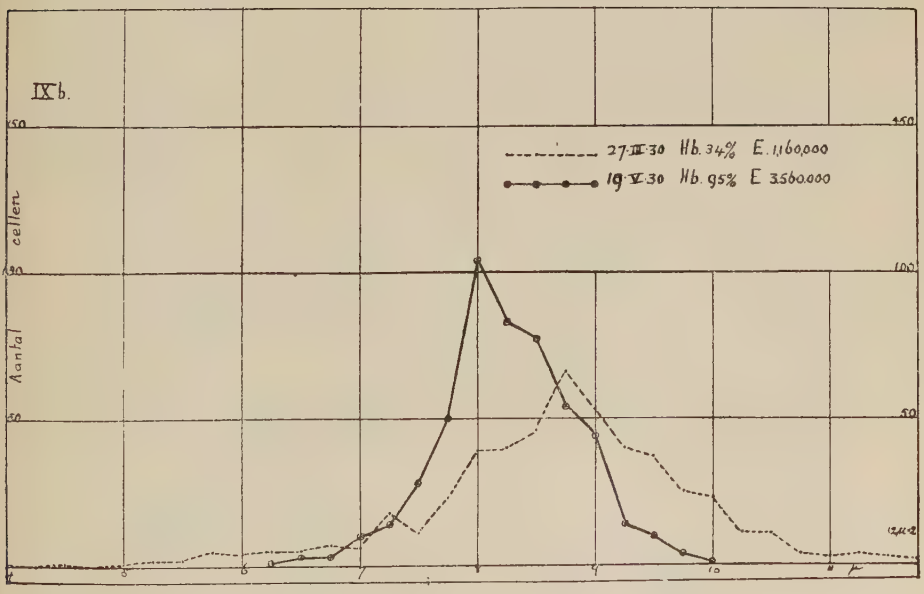
Hb. 95 %, E. 3.560.000, L. 6200, R. 30 ‰.

19 Mei 1930:

Hb. 95 %, E. 3.550.000, L. 7200, R. 15 ‰.



Geval IX.



Geval IX. Price-Jones curven, elk van 500 cellen.

Staafk. 1 %, Segm. 77, Eos. 4, Bas. 0, Monoc. 3, Lymph. 15.
Urine: Urobiline zwak positief.
24 Mei 1930:
Hb. 100 %, E. 4.200.000, L. 7400, R. 6 ‰.
Staafk. 6 %, Segm. 69, Eos. 3, Bas. 0, Monoc. 10, Lymph. 12.
Urine: Urobiline negatief.
30 Mei 1930:
Hb. 100 %, E. 4.100.000, L. 7500, R. 8 ‰.
Staafk. 2 %, Segm. 68, Eos. 4, Bas. 1, Monoc. 5, Lymph. 20.
Functioneel maagonderzoek met histamine: in geen enkel portie vrij zoutzuur.

Inderdaad eveneens een prachtig succes voor de maagtherapie — in twee maanden is het Hb.-gehalte gestegen van 34 % tot 100 % en het aantal der erythrocyten van 1.160.000 tot 4.100 000. De reticulocyten crise werd ongeveer den elfden dag bereikt en was opvallend hoog. De urobilinurie heeft bij deze patiënte lang bestaan en ook bleef het reticulocytengetal veel langer hoog dan gewoonlijk het geval is. Het verschil tusschen de Price-Jones curven toont duidelijk aan, hoe de megalocytose langzamerhand afgenomen is.

Geval X. Z. T. Vrouw van 56 jaar. 25 April 1930.
Het is nu ongeveer twee jaar, dat patiënte zich moe en slap is gaan gevoelen. In September 1929 werden haar klachten erger en is zij voor het eerst naar den dokter gegaan. Zij was zeer bleek geworden en had veel last van hartkloppingen, oorsuizen en sterretjes voor de oogen. Bij de geringste inspanning kreeg ze pijn in de borst en werd daarbij kortademig. Sinds eenige jaren al heeft ze pijn in de tong als ze scherpe spijzen eet. De eetlust is zeer slecht. Ook klaagt patiënte sedert eenige jaren over een doof gevoel in de beide armen en handen en tinteling in de vingers. Hetzelfde heeft patiënte in de beide beenen. Ze heeft geen diarrhee gehad.
Ongeveer acht jaar geleden is zij ook ziek geweest en heeft ze zeer bleek gezien. Toen heeft ze wel diarrhee gehad, doch geen pijn in de tong. Ze is toen langzamerhand weer beter geworden.
Status Praesens.
De patiënte ligt actief te bed en maakt een zeer vermoeiden indruk. De huidkleur is gelig en subicterisch. De slijmvliezen zijn zeer anaemisch. Geen cyanose of dyspnoe. De voedingstoestand is matig.
De pols is regulair, aequaal, niet gespannen.

De oogbewegingen zijn intact. De conjunctivae sterk anaemisch en de sclerae subicterisch. De pupillen zijn rond, middelwijd en gelijk en reageeren goed op licht en convergentie.

De tong is glad en vochtig. Het gebit is slecht en de slijmvliezen zijn zeer anaemisch.

In de keel geen afwijkingen.

De Facialis takken zijn beiderzijds intact.

Aan de hals geen klierzwellingen of andere afwijkingen.

De thorax is normaal van vorm en beweegt symmetrisch met de ademhaling. Longlevergrens zesde rib: verschuift goed.

Hartfiguur iets vergroot naar links. Auscultatie: systolische souffles aan de punt, als ook over de aorta en de pulmonalis.

Aan de longen geen afwijkingen.

Het abdomen is normaal van vorm en beweging. De lever en milt zijn niet te voelen.

De kniepeesreflexen zijn laag, vooral rechts. Achillespeesreflexen idem. Geen Babinski. Geen oedemen. Het diepe gevoel is vooral rechts duidelijk gestoord.

Urine: albumen positief. Sediment: enkele leucocyten en epitheliën. Urobiline sterk positief.

Bloedonderzoek:

Hb. 32 %, E. 1.350.000, Kleurindex 1,1, L. 3700, R. 25 ‰.

Differentiëele telling:

Staafk.	3 %	Hypersegmentatie. Sterke anisocytose en poikilocytose. Polychromasie en basophile korreling. Zes normoblasten en twee megaloblasten gezien.
Segmentk.	49	
Eosinoph.	1	
Basoph.	0	
Monoc.	6	
Lymphoc.	41	

Aantal bloedplaatjes sterk verminderd.

Hijmans v. d. Bergh: direct negatief, indirect 16 m.Gr. per L. serum.

De reacties van Wassermann en Sachs-Georgi zijn negatief.

In de faeces geen occult bloed aantoonbaar.

Bloeddruk: R. R. $^{95}/_{60}$.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, hoogste T.A. 27 %.

Fundus oculi: links kleine haemorrhagieën, rechts geen afwijkingen.

Therapie: (28 April 1930).

Patiënte krijgt dagelijks zesmaal een eetlepel Ventraemon.

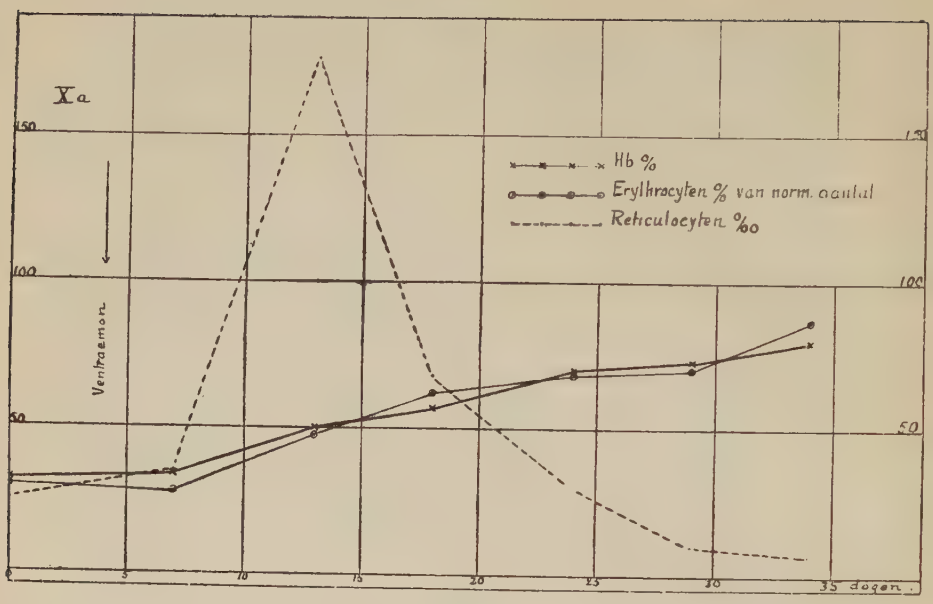
Verloop: 2 Mei 1930:

Hb. 34 %, E. 1.260.000, L. 4000, R. 36 ‰.

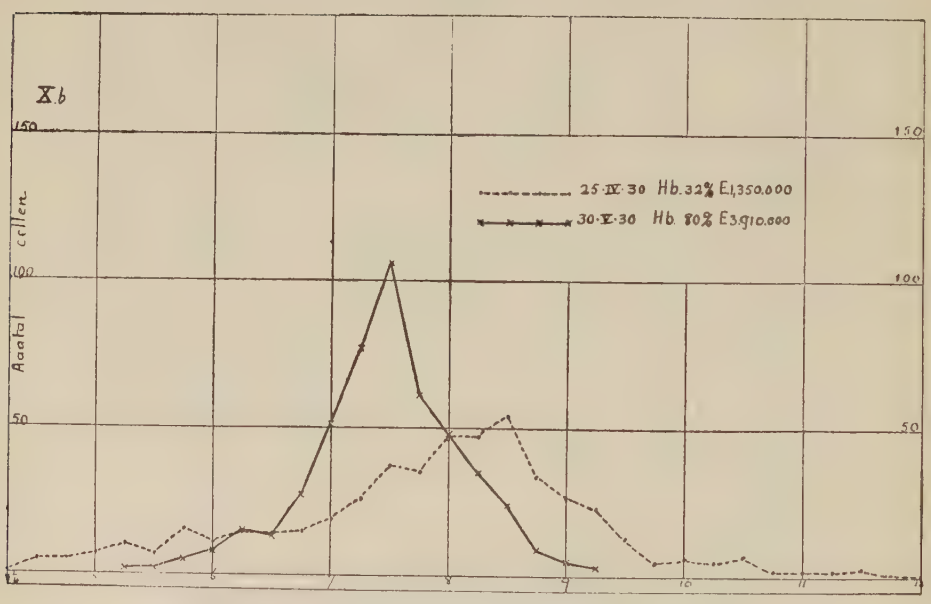
8 Mei 1930:

Hb. 50 %, E. 2.130.000, L. 5000, R. 176 ‰.

Staafk. 8, Segm. 52, Eos. 5, Bas. 0, Monoc. 7, Lymph. 28.



Geval X.



Geval X. Price-Jones curven, elk van 500 cellen.

13 Mei 1930:
Hb. 57 %, E. 2.800.000, L. 7800, R. 68 ‰.
Staafk. 1, Segm. 57, Eos. 8, Basoph. 0, Monoc. 14, Lymphoc. 20
Urobiline in de urine nog zwak positief.
19 Mei 1930:
Hb. 70 %, E. 3.000.000, L. 7900, R. 30 ‰.
24 Mei 1930:
Hb. 73 %, E. 3.100.000, L. 7500, R. 10 ‰.
Staafk. 4, Segm. 62, Eos. 5, Bas. 0, Monoc. 5, Lymph. 24.
Bloedplaatjes ongeveer normaal in aantal.
In de urine geen urobiline.
30 Mei 1930:
Hb. 80 %, E. 3.910.000, L. 7300, R. 7 ‰.
Staafk. 3 %, Segm. 61, Eos. 14, Bas. 1, Monoc. 8, Lymph. 13.

Deze patiënte is nauwelijks vijf weken onder behandeling en reeds is het Hb. van 32 tot 80 % gestegen en het erythrocytengetal van 1.350.000 tot 3.910.000. Het maximum-aantal der reticulocyten werd ongeveer den tienden dag na het begin der toediening van Ventraemon bereikt. De Price-Jones curven stellen graphisch voor, hoe ook in dit geval de celverhouding gunstig veranderd is.

Geval XI. M. S. Vrouw van 71 jaar. 3 April 1930.

Patiënte is tot Februari 1929 volkomen gezond geweest. Ze werd toen zonder duidelijke oorzaak moe en slap, en vermagerde zichtbaar. Verder had ze geen bijzondere klachten — ze zag erg bleek en had geen eetlust. Ze werd toen door den huisdokter op leverdiëet gesteld en heeft dit met goed gevolg volgehouden tot ongeveer Augustus 1929. Toen is ze, na onderbreking van deze kuur, weer snel minder geworden met dezelfde vage klachten. Ze is toen in het Binnengasthuis opgenomen en gedurende een maand en tien dagen met lever behandeld, doch met weinig resultaat — bij opname was het Hb.-gehalte 26 % en bij ontslag, op eigen verzoek, 34 %.

Sindsdien is patiënte nooit op straat geweest wegens haar slechte conditie. Patiënte was thuis niet in bed, doch kon niet werken en had steeds hulp noodig.

Ze klaagt op het oogenblik vooral over moeheid, heeft weinig eetlust en eet ook inderdaad zeer weinig. Ze heeft nergens pijn. De ontlasting is geregeld om de paar dagen — ze heeft nooit diarrhee gehad. Ze heeft vroeger wel eens over tinteling in de vin-

gers geklaagd. (Het laatste gedeelte van deze anamnese is wegens de verwardheid der patiënte, door een familielid opgegeven).

..*Status praesens:*

Patiënte is niet compos mentis — gedesoriënteerd in tijd en ruimte. Zij is subicterisch met zeer bleeke slijmvliezen. Geen cyanose of dyspnoe. De voedingstoestand is slecht.

De pols is regulair, aequaal en weinig gevuld.

De oogbewegingen zijn intact en de pupillen reageeren op licht en convergentie.

Het gebit is zeer slecht. De tong wordt recht uitgestoken en is glad, vooral aan de randen — geen ragaden.

De facialis is beiderzijds intact.

In den hals rechts enkele indolente goed beweeglijke lymphklieren. Thyreoïd niet vergroot.

De thorax is eenigszins plat van vorm, doch beweegt symmetrisch en vrij goed met de ademhaling. Longlevergrens zesde rib, verschuift matig. ..

De hartfiguur is niet vergroot. Systolische souffles aan de punt en over alle ostia.

In de pulmonen geen afwijkingen, behalve, dat l. a. o. enkele rhonchi gehoord worden.

Het abdomen is normaal van vorm en beweging. De lever en milt zijn niet te voelen (patiënte zucht niet).

De rechter kniepeesreflex is iets levendiger dan de linker. De Achillespeesreflexen zijn niet op te wekken. Geen Babinski. Wegens de verwardheid van de patiënte is het diepe gevoel niet te bepalen.

Urine: albumen spoortje; geen reductie; urobiline sterk positief; geen bilirubine. Sediment: enkele epitheelcellen.

Bloedonderzoek:

Hb. 22 %, E. 900.000, Kleurindex 1,1, L. 3400, R. 10 ‰.

Differentiëele telling:

Staafk.	4 %	Sterke poikilocytose en anisocytose. Poly-
Segmentk.	29	chromasie en basophile korreling; 2 megalo-
Eosinoph.	0	blasten en verscheidene normoblasten ge-
Basoph.	0	zien.
Monoc.	0	
Lymphoc.	67	

Heel weinig bloedplaatjes.

Hijmans v. d. Bergh: direct negatief,
indirect 4,5 E.

De W.R. en S.G. reacties zijn negatief.

In de faeces geen occult bloed aantoonbaar.

Bloeddruk R.R.: $^{110}/_{45}$.

Functioneel maagonderzoek: geen vrij zoutzuur.

Fundus oculi: rechts, n. opticus onregelmatig, zwart pigment hoopjes. Links normaal.

Therapie: Stomopson (Duitsch praeparaat van gedroogde varkensmaag), viermaal daags 2 tabletten.

Verloop: *8 April 1930:*

Hb. 33 %, E. 1.180.000, L. 4100, R. 71 ‰.

14 April 1930:

HB. 36 %, E. 1.130.000, L. 2800, R. 9 ‰.

16 April 1930:

De therapie wordt veranderd tot zesmaal daags een eetlepel Ventraemon.

19 April 1930:

Hb. 33 %, E. 1.085.000, L. 3200, R. 4 ‰.

24 April 1930:

Hb. 44 %, E. 1.630.000, L. 4200, R. 172 ‰.

Differentiëele telling:

Staafk. 4, Segm. 64, Eos. 1, Bas. 0, Monoc. 4, Lymphoc. 27.

29 April 1930:

Hb. 54 %, E. 1.940.000, L. 4800, R. 44 ‰.

5 Mei 1930:

Hb. 61 %, E. 2.100.000, L. 8100, R. 16 ‰.

Staafk. 1, Segm. 86, Eos. 1,5, Bas. 0, Monoc. 0, Lymphoc. 11,5.

Bloedplaatjes duidelijk vermeerderd.

6 Mei 1930:

Temp. 38,7; pols 120; ademh. 36. L.a.o. lichte demping en grofblazige rhonchi en een aanduiding van bronchiaal ademing.

Leverrandje duidelijk te voelen.

10 Mei 1930:

Temp., pols en ademh. normaal. L.a.o. nog enkele rhonchi.

Hb. 55 %, E. 1.510.000, L. 4600, R. 30 ‰.

15 Mei 1930:

Hb. 63 %, E. 2.470.000, L. 4800, R. 30 ‰.

Staafk. 5, Segm. 65, Eos. 0, Bas. 0, Monoc. 10, Lymphoc. 20.

20 Mei 1930:

Hb. 73 %, E. 3.060.000, L. 6000, R. 17 ‰.

26 Mei 1930:

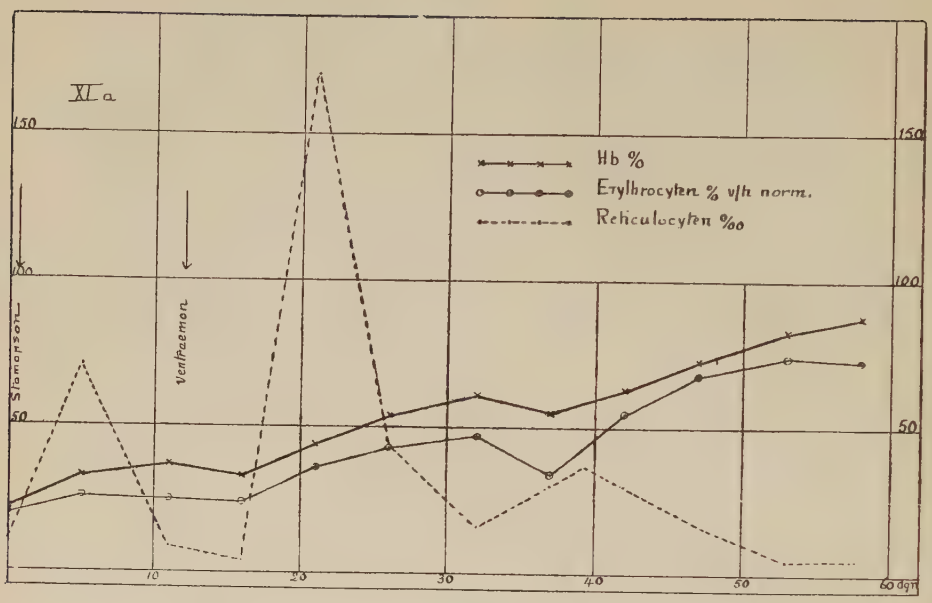
Hb. 83 %, E. 3.330.000, L. 5200, R. 5 ‰.

31 Mei 1930:

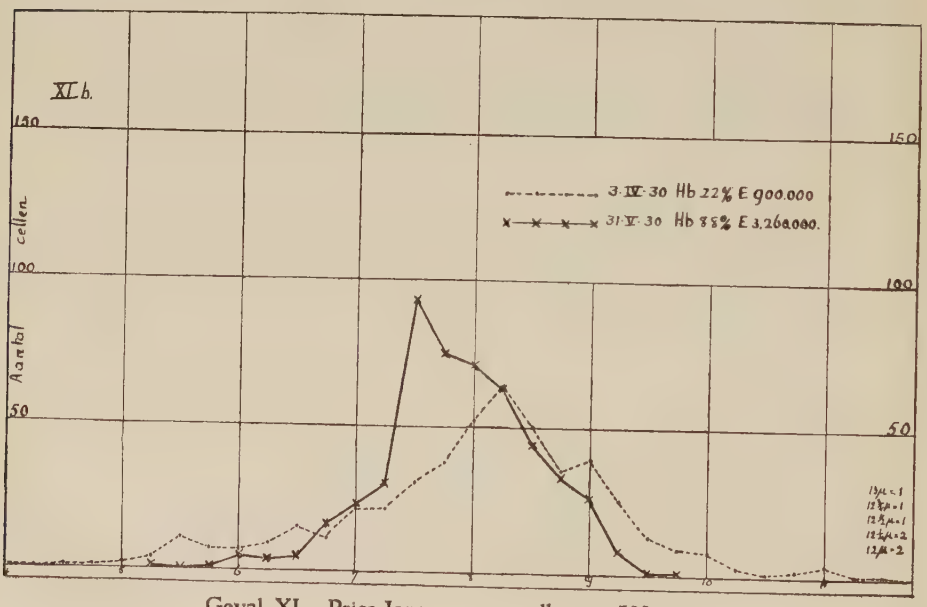
Hb. 88 %, E. 3,260,000, L. 5800, R. 6 ‰.

Staafk. 2 %, Segm. 39, Eos. 2, Bas 0, Monoc. 14, Lymph. 43.

In de urine geen urobiline.



Geval XI.



Geval XI. Price-Jones curven, elk van 500 cellen.

Dit is de grootste triomf van deze serie. De toestand van deze patiënte was uiterst slecht en de prognose moest, wegens den leeftijd, hypostase van de longen, sterke vermagering en het feit, dat de patiënte den vorigen keer niet op lever gereageerd heeft, ongunstig gesteld worden.

De kleine, doch duidelijke reticulocyten-crise, gedurende de toediening van Stomopson, bewijst, dat ook dit praeparaat het werkzame bestanddeel bevat, doch in dit geval niet voldoende, om een behoorlijke reactie van het lichaam tot stand te brengen. Tien dagen na het begin der toediening van Ventraemon is een veel grootere reticulocyten crise (172 $^0/_{00}$) bereikt en gelijktijdig zijn ook de haemoglobine en het aantal der erythrocyten gestadig omhoog gegaan. De patiënte is zich zeer spoedig beter gaan gevoelen en terzelfder tijd is ook de verwardheid verbeterd. Ongetwijfeld bestaat hier echter een lichte dementia senilis.

Slotbeschouwingen.

Het resultaat der hierboven vermelde gevallen van Pernicieuse Anaemie, behandeld met gedroogde varkensmagen is in ieder opzicht een bevestiging van de proeven van *Sturgis* en *Isaacs*.

Dat Pernicieuse Anaemie door de toediening van gedroogde varkensmaag gunstig beïnvloed wordt is een onaantastbaar feit geworden.

Nu dient de vraag onder het oog gezien te worden, hoe de gedroogde varkensmaag werkt. Deze vraag is trouwens ook niet opgelost voor de levertherapie, ofschoon de opvatting van *Minot* en *Murphy* e.a., dat Pernicieuse Anaemie op een deficiency berust en dat lever de ontbrekende stof bevat, zeer aannemelijk lijkt.

Wat de gedroogde varkensmaag betreft, kunnen er, volgens de tegenwoordige opvattingen, drie mogelijkheden bestaan:

1. De werking is een soortgelijke als die van het leverweefsel.
2. Het maagpraeparaat bevat het ferment of meerdere fermenten, noodig voor de vertering der proteïnen van het voedsel, m.a.w. de maagpoeder plus het toegediende voedsel is analoog aan biefstuk plus maagsap vóór de digestie *in vitro*.
3. Het maagpraeparaat bevat het reeds in het uitdrogingsproces geheel of gedeeltelijk verteerde spierweefsel van de varkensmaag, m.a.w. de maagpoeder is analoog aan biefstuk plus maagsap na de vertering *in vitro*.

Sturgis en *Isaacs* zijn van meening, dat de werking berust op de aanwezigheid van een thermo-labiel ferment. Ook *Conner* is deze meening toegedaan. Deze opvatting is een gevolgtrekking uit de proeven van *Castle* en zijn medewerker *Townsend* — bewezen is zij echter niet.

De proeven van *Castle* hebben zonder eenigen twijfel aangetoond, dat er een zeker verband bestaat tusschen de functie van de maag en die van het haemotopoiëtische apparaat; zij zijn verder in overeenstemming met de mogelijkheid, dat dit verband bij den lijder aan Pernicieuse Anaemie verbroken is door de afwezigheid van een of ander deel der secretie en de daardoor veroorzaakte abnormale vertering van het voedsel.

De latere proeven met poeder van gedroogde varkensmaag (*Sharp, Sturgis, Isaacs,* enz.) en met rauwe varkensmaag (*Conner,* enz.) verleenen misschien verderen steun aan deze hypothese.

Het is echter niet onmogelijk, dat er geen parallelisme bestaat tusschen de proeven van *Castle* en de behandelingswijze van Pernicieuse Anaemie met rauwe en gedroogde varkensmaag, m. a. w., dat, ofschoon de gedachtengang, uitgaande van de proeven van *Castle,* en eindigende met de met succes bekroonde behandelingswijze van Pernicieuse Anaemie met maagpraeparaten, een logische is, de mogelijkheid niet uitgesloten is, dat, heel toevallig, ook het maagweefsel van varkens, evenals lever- en nierweefsel, een bloedvormend bestanddeel bevat.

Weliswaar meent *Wilkinson* aangetoond te hebben, dat de muscularis even werkzaam is als de mucosa van de maag, doch, indien er een ferment in het spel is, dan is deze scheiding post-mortem nauwelijks meer te maken, al bestond zij vóór den dood: het is immers niet onmogelijk, dat het ferment onmiddellijk na den dood defundeert naar het omliggende spierweefsel.

Deze waarneming van *Wilkinson* getuigt dus niet noodzakelijk voor of tegen een directe werking van het maagweefsel op de bloedvormende elementen.

Ook is *Sharp* niet alleen door de proeven van *Castle* op het idee gekomen om lijders aan Pernicieuse Anaemie met gedroogde maag te behandelen, doch omdat ook hij meende, dat de mogelijkheid bestaat, dat het maagweefsel dezelfde anti-anaemische factor bevat als lever, aangezien het leverweefsel en de mucosa van de maag embryonaal van hetzelfde kiemblad, n.l. het entoderm, afkomstig zijn.

Castle en *Townsend* hebben ook maagsap van normale personen, door histamine gewonnen, aan lijders aan Pernicieuse Anaemie toegediend, doch daarmee geen verbetering kunnen verkrijgen.

Op het eerste gezicht schijnt deze uitkomst niet in overeenstemming te zijn met hun andere proeven. Uit de beschrijving blijkt echter niet duidelijk, of het maagsap tegelijk met het voedsel is toegediend. Daarna hebben zij het maagsap en de biefstuk apart met zoutzuur in de broedstoof op de gewone wijze behandeld en het mengsel, afkomstig van de biefstuk in den morgen en dat van het maagsap in den namiddag toegediend — ook zonder eenige positieve resultaten. Dus concludeerden zij: nòch de biefstuk, nòch het maagsap bevat een bloedvormend bestanddeel — dat bestanddeel ontstaat pas door de wisselwerking van het maagsap (of een ingrediënt daarvan) en biefstuk.

Hier wordt blijkbaar aangenomen, dat de biefstuk, in den morgen toegediend, in den namiddag de maag reeds gepasseerd is. Doch zelfs al ware dit laatste niet het geval, dan zou het uitblijven van een goede reactie nog op een andere manier verklaard kunnen worden, geheel in overeenstemming met hun andere proeven.

Zooals reeds in de inleiding gezegd is, hebben *Castle* en *Townsend* de fijn-verdeelde biefstuk goed vermengd met het maagsap van een normaal persoon, dit met sterk zoutzuur op pH 2,5 tot 3,5 gebracht en vervolgens gedurende eenigen tijd in de broedstoof gezet. Steeds werd echter zorg gedragen dat de zuurgraad (pH 2,5 tot 3,5) van het mengsel constant bleef, door telkens opnieuw zoutzuur toe te voegen.

Aan het eind van deze digestie *in vitro,* werd het mengsel door toevoeging van sterke loog op pH 5 gebracht en vervolgens den lijder toegediend. Hieruit is af te leiden, dat de constante zuurgraad van de *in vitro* verterende massa van groot belang is. Wordt nu alleen maagsap en biefstuk, zonder meer, den lijder toegediend, dan zal de zuurgraad van het mengsel in de maag van de perniciosa, als gevolg van de achylie gaan dalen, of het mengsel zal waarschijnlijk zelfs alkalisch worden, nog voordat er een vertering van eenige beteekenis heeft plaats gevonden, met het gevolg, dat er geen, of slechts weinig van het bloedvormende bestanddeel uit de biefstuk gevormd is. In de maag van den gezonde wordt de zuurgraad door verdere zoutzuurafscheiding onderhouden, en zelfs verhoogd, zooals door gefractioneerd maagonderzoek maar al te goed bekend is. De vertering van de biefstuk *in vitro* of in de normale maag zou dus alleen plaatsvinden in een milieu van een bepaalde zuurgraad.

Wilkinson is het hierover niet eens met *Castle.* Hij heeft groote verbetering zien optreden met de dagelijksche toediening van 150 tot 200 ccs. normaal maagsap, gelijktijdig met het middagmaal gegeven.

Zijn geval, met maagsap behandeld, is echter niet bijzonder typisch geweest en de diagnose zou in twijfel getrokken kunnen worden.

Het betrof n.l. een man van 59 jaar, die over zwakte in de armen en beenen, ontstaan na een griepaanval, klaagde. Dit werd op het laatst zóó erg, dat alle handelingen atactisch werden. Zijn gewicht was meer dan twaalf pond afgenomen. De eetlust was echter goed en diarrhee heeft hij nooit gehad. Wel waren de tong en het tandvleesch pijnlijk gedurende koud weer. Aan hart, longen en abdomen geen afwijkingen. De kniepees- en buikreflexen waren verhoogd. Er bestond geen atrophie van de spieren, doch een duidelijke spierzwakte — het loopen ging zeer moeilijk. De Wassermannreactie was negatief. Het bloedonderzoek wees uit: Hb. 100 %, E. 3.850.000, kleurindex 1.4, L. 4800. Bloedplaatjes normaal,

lichte anisocytose en poikilocytose; geen polychromasie of basophile korreling — ook geen normoblasten. Gefractioneerd maagonderzoek werd herhaaldelijk gedaan en er bleek een Achylia Gastrica te bestaan.

Diagnose: vroege Pernicieuse Anaemie met een sub-acute strengaandoening. Zoutzuur en pepsine gaf geen verbetering. De behandeling met maagsap, met het middagmaal toegediend, had reeds binnen 3 à 4 dagen gevolg. (Of tevens zoutzuur toegediend werd, wordt niet vermeld.) Het aantal der vitaalkleurbare roode bloedcellen begon te stijgen en bereikte in ± 16 dagen het hoogtepunt (± 44 $^0/_{00}$); tegelijkertijd steeg ook het aantal der erythrocyten tot over de vier millioen. De patiënt gevoelde zich veel beter en het loopen was na een behandeling van 25 dagen weer bijna normaal geworden, evenals het gebruik van zijn armen.

Dit laatste feit is trouwens ook niet in overeenstemming met de uitkomsten van andere onderzoekers — de verbetering van een dergelijke streng-aandoening bij een perniciosa in den tijd van 25 dagen is op zichzelf zeker een unicum.

Indien het maagpoeder in hoofdzaak het ontbrekende ferment bevat, blijft het onbegrijpelijk dat de gedroogde maag ook zonder toediening van zoutzuur werkzaam is gebleken. Immers bij de proeven van Castle is het noodzakelijk gebleken, de digestie *in vitro* op een constante en vrij hooge zuurgraad te houden.

Gevallen II, III, VII, VIII, IX, X en XI zijn alleen met gedroogde varkensmaag en goed voedsel behandeld en het succes was even frappant als b.v. in gevallen IV en VI, waar tevens pepsine en zoutzuur toegediend werd. In het algemeen krijgt men ook niet den indruk, dat de toediening van zoutzuur voordeel heeft, ofschoon dit theoretisch wel te verwachten was geweest, indien de gedroogde maag equivalent was geweest aan de biefstuk plus maagsap van *Castle*, vóór de vertering *in vitro*.

Indien de gedroogde varkensmaag in hoofdzaak een ont-

brekend ferment of meerdere fermenten bevat, of m.a.w. het tekort in de achylische maag aanvult, dan zal het theoretisch ook een probaat middel moeten zijn bij Achylia Gastrica. Of dit inderdaad het geval is, zal nog moeten blijken. In deze kliniek zijn eenige gevallen van Achylia Gastrica met gedroogde maag behandeld — het resultaat was echter steeds onbevredigend en woog niet op tegen dat, verkregen met zoutzuur en pepsine. Het is evenwel niet onmogelijk, dat Achylia Gastrica in verschillende soorten en graden voorkomt en dat de secretie-stoornis bij den lijder aan Pernicieuse Anaemie veel grooter is dan bij den lijder aan gewone Achylia Gastrica, of, juister misschien, Achloorhydrie.

Faber immers onderscheidt drie graden van Achylie: (1) met weinig vrij zoutzuur, (2) met totale anaciditeit, waarbij echter de afscheiding van pepsine en chloriden nog slechts weinig gestoord zijn, en (3) met totale anaciditeit, waarbij ook de afscheiding van pepsine en chloriden gestoord is.

Hurst heeft er op gewezen, dat bij den lijder aan Pernicieuse Anaemie het gebrek aan vrij zoutzuur gedurende de geheele digestie-periode bestaat, terwijl het bij andere ziekten, zooals b.v. carcinoom van de maag, niet zelden voorkomt, dat, bij een gefractioneerd maagonderzoek, één der uitgehevelde porties vrij zoutzuur bevat en een enkelen keer zelfs een niet geringe hoeveelheid.

Eindelijk nog het een en ander over de behandeling van secondaire anaemieën met gedroogde varkensmagen. Wij zijn toevallig in de gelegenheid geweest, het praeparaat ook in dit opzicht aan eenige patiënten te toetsen.

Borgbjaerg en *Lottrup* hebben er op gewezen, dat bij 50 % der lijders aan Achylia Gastrica een eenvoudige anaemie bestaat — meestal van een hypochroom karakter. Bij 22 % was echter de kleurindex grooter dan 1. Zij zijn verder van meening, dat Achylia Gastrica, zonder meer, niet de oorzaak kan zijn van Pernicieuse Anaemie. Zouden deze eenvoudige secondaire anaemieën bij Achylia Gastrica de voorloopers van Pernicieuse Anaemie kunnen zijn?

Ook *Faber* heeft in zijn klassiek werk 207 gevallen van Achylia Gastrica beschreven, waaronder 28,5 % met anaemie — heel dikwijls een gewone hypochrome anaemie. Volgens hem gingen deze eenvoudige anaemieën, nooit over in het pernicieuse type. Dit wordt echter door *Jörgensen* en *Warburg* bestreden.

Weinberg onderscheidt bij Achylie vier soorten bloedbeelden. 1. het normale, dat zelden voorkomt; 2. het secondair anaemische; 3. het latent-pernicieuse, dat het meest voorkomt en 4. het pernicieuse.

Zadek beschreef een geval van een man van 26 jaar met Achylie, Hb. 40 % en erythrocyten 2.700.000, dus kleurindex 0,74. Het bloedbeeld was verder normaal en niet dat van Pernicieuse Anaemie. Negen maanden later echter was het erythrocytengetal gedaald tot 1.047.000 en dat der haemoglobine tot 25 %, zoodat de kleurindex 1,25 geworden was. Het serum was goudgeel en het bloedbeeld vertoonde normoblasten, megaloblasten, poikilocytose en anisocytose. De tong was pijnlijk geworden en de milt vergroot. Dus een duidelijk geval van een hypochrome anaemie, die in den loop van zes maanden hyperchroom en pernicieus geworden is.

Ook Eve onderscheidt een „pre-pernicious anaemia", waarbij haemolyse nog niet voorkomt, geen poikilocytose, polychromasie of normoblasten en slechts geringe anisocytose in het bloedbeeld gevonden worden. De kleurindex is normaal of verlaagd; er bestaat geen thrombopenie. De positieve symptomen zijn achloorhydrie, moeheid, dikwijls pijn in de tong en altijd „oral sepsis". Dikwijls strengafwijkingen. Zijn meening is, dat deze z.g. prae-pernicieuse anaemie door de levertherapie gunstig beïnvloed wordt.

Wij hebben een vijftal dergelijke hypochrome anaemieën met gedroogde maag kunnen behandelen — het resultaat was echter steeds volkomen negatief.

Het zal voldoende zijn één dezer gevallen hier kortelings te beschrijven:

K. S. Vrouw van 33 jaar. (25 Maart 1930).

Patiënte was tot vóór drie jaar goed gezond.

Haar klachten dateeren vanaf de geboorte van haar jongste kind, drie jaar geleden. Ze voelt zich steeds moe, heeft last van duizeligheid, oorsuizen, sterretjes voor de oogen en hartkloppingen, en wordt kortademig bij de geringste inspanning. De eetlust is verminderd. Patiënte heeft geen diarrhee gehad, ook geen neusbloedingen. Geen pijn in de tong of doof gevoel in de vingers, maar wel in de teenen.

De menstruatie is ongeregeld en profuus.

De ontlasting is zeer traag, geen mictieklachten.

Op twaalfjarigen leeftijd heeft patiënte ook een periode van moeheid en lusteloosheid doorgemaakt. Ze zag toen ook geel-bleek. Daarna is ze echter weer heelemaal gezond geworden.

Na de geboorte van haar eerste kind, vijf jaar geleden, heeft ze een dergelijke periode (4 maanden) van bleek-zien, lusteloosheid en moeheid doorgemaakt.

Patiënte heeft nooit een abortus gehad.

Status praesens.

Patiënte ligt actief te bed en maakt geen zieken indruk. Zij is zeer anaemisch met subicterische huidkleur. Geen dyspnoe of cyanose.

De pols is regulair, aequaal en niet gespannen. Freq. 82.

De oogbewegingen zijn normaal. De slijmvliezen zijn sterk anaemisch en de sclerae subicterisch. De pupillen reageeren goed op licht en convergentie.

De tong is vochtig en niet glad.

Het gebit is slecht.

In de keel geen afwijkingen.

Aan den hals geen klierzwellingen of andere afwijkingen.

De thorax is normaal van vorm en beweegt goed en symmetrisch met de ademhaling. Longlevergrens zesde rib, — beweegt goed. Hartfiguur ongeveer normaal van grootte. Anaemische souffles over alle ostia.

Aan de longen geen afwijkingen.

Het abdomen is normaal van vorm en beweging. De lever is even palpabel en de milt drie vingers onder de ribbenboog voelbaar.

De knie- en Achillespeesreflexen aanwezig en gelijk. Geen Babinski. Lichtheim negatief.

Urine: albumen spoortje, urobiline negatief, urobilinogeen negatief en bilirubine negatief.

Bloedonderzoek:

Hb. 32 %, E. 3.070.000, kleurindex 0,6, L. 8200, R. 1 °/oo.

Staafk.	1½ %	Anisocytose en poikilocytose.
Segmentk.	63½	Lichte polychromasie en geen basophile kor-
Eosinoph.	1	reling.
Basoph.	1½	Geen normoblasten of megaloblasten gezien.
Monoc.	3½	
Lymphoc.	29	

Aantal bloedplaatjes 368.000.

Résistance globulaire der roode bloedcellen normaal.

Hijmans v. d. Bergh direct negatief, indirect 2,25 E.

Bloeddruk: Riva Rocci 115/35.

In de faeces geen parasieten of eieren gevonden — ook geen occult bloed aantoonbaar.

De reacties van Wassermann en Sachs-Georgi zijn negatief.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, hoogste T. A. 20 procent.

Fundus oculi: geen afwijkingen.

Therapie: Ventraemon 3 maal daags een eetlepel.

28 Maart 1930:

Hb. 36 %, E. 3.100.000, R. 5 ‰.

4 April 1930:

Hb. 37 %, E. 3.210.000, R. 22 ‰.

Patiënte krijgt nu 5 maal daags een eetlepel Ventraemon.

9 April 1930:

Hb. 39 %, E. 3.280.000, R. 21 ‰.

18 April 1930:

Ventraemon afgeschaft. Inplaats daarvan krijgt de patiënte nu Ferrostabil *) en pepsinezoutzuur.

22 April 1930:

Hb. 45 %, E. 4.070.000.

28 April 1930:

Hb. 48 %,

1 Mei 1930:

Hb. 72 %, E. 4.400.000.

In dit geval van secondaire anaemie heeft de maagtherapie niet mogen baten. De haemoglobine bleef ongeveer hetzelfde en het aantal der reticulocyten is nooit hooger dan 20 ‰ gestegen. De toediening van Ferrostabil en pepsine-zoutzuur

*) Het Ferro-ijzerpraeparaat van Prof. *Starkenstein* dat nog niet in den handel is. Het is volgens den uitvinder hoofdzakelijk een Ferrochloride die geen neiging vertoont in het Ferri-zout over te gaan.

bracht dadelijk een gunstige verandering, zoodat, na verloop van ongeveer drie weken, het haemoglobine-gehalte steeg van 39 % tot 72 %.

Uit dit alles blijkt wel duidelijk, dat onze kennis aangaande de werking van gedroogde varkensmaag nog minimaal is.

De proeven van *Castle* en van *Castle* en *Townsend* zullen waarschijnlijk niet zoo gemakkelijk nagedaan worden, omdat maagsap van normale personen in dergelijke hoeveelheden onder gewone omstandigheden zeer moeilijk te verkrijgen is; daarom is het des temeer te betreuren, dat deze onderzoekers hun belangwekkende reeks van proeven niet zoover uitgebreid hebben, dat het vaststaat, of het maagsap een thermo-labiel bestanddeel bevat, noodig voor de digestie *in vitro*. Wel is de uitgehevelde maaginhoud van een normaal persoon na het eten van biefstuk tot op 80° C. verhit en daarna den lijder toegediend met negatief resultaat, doch er wordt niet vermeld, of dit geschiedde vóór of na de verdere vertering in de broedstoof. Men zou ook vooraf het maagpoeder kunnen verhitten of in het eten koken, om alzoo vast te stellen, of alle werkzaamheid daardoor wordt ingeboet. Mocht dit het geval zijn, dan zouden de eerste en derde mogelijkheden meteen zijn uitgeschakeld.

Bovendien zou het onderwerp verder bestudeerd kunnen worden door te trachten, een in water oplosbaar extract van de gedroogde of versche maag te maken, gelijk *Cohn* en zijn medewerkers voor de lever gedaan hebben. Indien het essentiëele een of meerdere fermenten in de maagpoeder is, dan zal het wel niet gelukken een zoodanig extract te maken.

De hypothese van *Castle,* dat bij de Perniciosa de Achylie primair is en de ziekte ontstaat als gevolg van een onvolledige eiwitafbraak is dus nòch door zijn eigen proeven, nòch door de behandeling met gedroogde maag, bewezen — onwaarschijnlijk is zij echter niet. Hijzelf acht zijn hypothese niet door zijn eigen proeven bewezen, doch wel in overeenstemming daarmee. Hij heeft zeker het bewijs geleverd, dat in de

uitgehevelde maaginhoud *in vitro* verder verteerd onder toevoeging van zoutzuur, en uit biefstuk plus maagsap van een gezonde, op dezelfde wijze *in vitro* verteerd, een stof ontstaat, die bij den patiënt dezelfde reactie teweeg brengt als lever. Hij heeft echter niet bewezen, dat een soortgelijk proces inderdaad ook in de normale maag plaats heeft. Indien hij den lijder tegelijkertijd biefstuk plus normaal maagsap, plus zoutzuur had toegediend en het resultaat van deze behandelingswijze had waargenomen, zou het vóór of tegen zijner hypothese duidelijker aan den dag gekomen zijn.

Eén feit is echter langzamerhand vast komen te staan, n.l., dat gedroogde varkensmaag bij de pernicosa minstens even werkzaam is als lever. Negen van de boven beschreven gevallen zijn hiervan een sprekende bevestiging, terwijl de twee overige niet het tegendeel bewijzen.

Indien de hypothese van *Castle* recht van bestaan heeft, en indien de opvatting van *Isaacs, Sturgis, Sharp,* e.a. dat de gedroogde maag het bij de perniciosa ontbrekende ferment bevat, juist is, zal men allicht naar een verband tusschen de lever- en de maagtherapie gaan zoeken.

Castle en ook *Sturgis* en *Isaacs,* en *Sharp* zijn de deficiency-theorie toegedaan en stellen zich het verband als volgt voor: Het haemotopoiëtisch apparaat faalt bij de perniciosa, omdat er een of andere bloedvormende stof in het lichaam ontbreekt. Deze stof is in leverweefsel aanwezig, geheel gereed voor de assimilatie; zij kan uit de toegediende lever zelfs door het digestie-apparaat van den lijder aan Pernicieuse Anaemie geresorbeerd worden. (Volgens *Pulfer* en *Hittmair* is rauwe lever ook werkzaam, indien het rectaal aangewend wordt).

Deze zelfde stof wordt in de gezonde maag gevormd door de inwerking van normaal maagsap op biefstuk (en andere proteïnen). Bij de perniciosa is de maagsecretie gestoord en dientengevolge is de eiwitsplitsing onvolledig en ontstaat er geen bloedvormende stof. Door het maagpoeder zou dan het ont-

brekende sap bij de perniciosa aangevuld en de vertering van eiwit weer volledig gemaakt worden.

Eindelijk wordt nog gewezen op den toestand van het gebit bij lijders aan Pernicieuse Anaemie. In de boven beschreven gevallen is het gebit zonder uitzondering slecht geweest, en in de meeste gevallen was het zelfs in een deplorabelen toestand. Het is haast onmogelijk, dit alles slechts aan bloot toeval toe te schrijven.

Hunter heeft het eerst de aandacht hierop gevestigd. Hij heeft de meening uitgesproken, dat de tractus digestivus beschouwd moet worden als de plaats, waar het schadelijke agens zich ontwikkelt en van waaruit de schadelijke werking zich ontvouwt. Dat een slecht gebit de oorzaak kan zijn van een slechte maagfunctie en van een minder goeden algemeenen toestand, is den prakticus goed bekend, en daarom is het oorzakelijk verband van een slecht gebit voor het ontstaan of vervroegd optreden van een achylie bij den gepraedisponeerde nog lang niet zoo verwerpelijk.

Faber heeft nog in 1927 (Chronic Gastritis: Its relation to Achylia and Ulcer, Lancet. 1927. II. 902) de meening verdedigd, dat Achylie in den regel door een Gastritis veroorzaakt wordt.

Ook *Hurst* heeft nooit een perniciosa gezien, die niet een „oral sepsis" heeft, of heeft gehad.

De physiologie van de normale maagsecretie is in vele opzichten raadselachtig gebleven. Er bestaat op dit gebied een uitgebreide literatuur, doch weinig definitieve kennis, betreffende den oorsprong, de werking en de chemische samenstelling van de componenten der secretie van de maag.

Nu het bewezen is, dat gedroogde varkensmaag de perniciosa zoo gunstig beïnvloedt, zullen de volgende vragen beantwoord moeten worden: (1) welke waarde heeft deze nieuwe geneeswijze voor de praktijk, en (2) moet deze ontdekking van *Sturgis, Isaacs* en *Conner* een vooruitgang in de behandeling van de Pernicieuse Anaemie geacht worden?

Zooals bekend is, leveren ook niet alle gevallen van Pernicieuse Anaemie, met lever behandeld, gunstige resultaten: er zijn nog altijd enkele gevallen, waar ook de anders zoo doeltreffend gebleken levertherapie faalt.

Seyderhelm heeft vastgesteld, dat er in een 150 tal publicaties betreffende de leverbehandeling, op 2000 met succes bekroonde gevallen 21 resistente gevallen voorkwamen.

Van de 19 door *Brewer* en *Fraser* behandelde gevallen van Pernicieuse Anaemie, reageerden er 2 weinig of niet.

Hesz beschreef één geval van Pernicieuse Anaemie, waar de levertherapie zonder succes werd toegepast, terwijl bij obductie het typische beeld der ziekte gevonden werd.

Kuipers heeft onlangs van twee resistente gevallen melding gemaakt.

In de kliniek van *Matthes* heeft *Milark* eveneens eenige mislukkingen te boeken gehad.

Ook in Nederland zijn twee resistente gevallen beschreven door *Bartels* en *Jordans*. Bij het eerste geval, waar, het bloedbeeld een typische hyperchroom, regeneratief, megalocytair karakter had, bleek nóch de levertherapie, nóch een gecombineerde miltexstirpatie-levertherapie met eenig succes bekroond te worden. In het tweede geval, waarbij het bloedbeeld geen teekenen van regeneratie vertoonde, bleek de levertherapie in dit min of meer aplastisch stadium geen invloed te hebben; daarentegen leverde de miltexstirpatie, gecombineerd met de levertherapie een schitterend succes op.

Gloor maakt, in een uitvoerig overzicht over de behandeling der Pernicieuse Anaemie gedurende de laatste vijf jaren in de kliniek van *Naegeli* te Zürich, melding van eenige mislukkingen met de levertherapie.

Onze patiënten I, III en XI zijn eveneens voorbeelden van refractaire gevallen der levertherapie.

Een verder bezwaar tegen de levertherapie is de duurte. De verkoopprijs van Pernaemon (Nederlandsch praeparaat) is ƒ 7.— per doos van 20 buisjes. De dagelijksche dosis is ge-

middeld 4 buisjes, zoodat de behandeling op minstens ƒ 1.40 per dag te staan komt. De overgroote meerderheid der bevolking kan zich een dergelijke weelde niet veroorloven.

Rauwe lever is niet altijd gemakkelijk verkrijgbaar en bovendien gaat ze, in den vorm van leversoep op den duur geweldig tegenstaan, vooral als de zieke ze zelf moet bereiden, zooals maar al te dikwijls het geval is.

Varkensmaag is een veel goedkooper artikel, zoodat deze behandeling met Ventraemon in het bereik van veel meer patiënten is, dan die met Pernaemon.

Aangezien nu de maagtherapie in alle opzichten gelijk staat met de levertherapie, is het ook duidelijk, dat deze nieuwe geneeswijze een groote aanwinst zal blijken te zijn. Om deze redenen is het, zonder de levertherapie in het minst eenige afbreuk te doen, zeer gewenscht, aan de maagtherapie, naast de leverbehandeling, een eereplaats in te ruimen. De tijd alleen zal leeren, welke geneeswijze, afgezien van den prijs of eenig ander economisch bezwaar, de voorkeur zal verdienen.

Tenslotte nog iets over de optimale dosis en wijze van toediening.

De ondervinding, opgedaan gedurende de behandeling van de hier boven beschreven patiënten, heeft geleerd, dat 3 maal daags een eetlepel (5 Gram) van het praeparaat Ventraemon in veel gevallen voldoende is. In zeer ernstige gevallen is het soms noodig, tot 6 maal daags een eetlepel te geven, om de gewenschte reticulocyten-crise te voorschijn te zien komen. Het is echter zelden noodig, langer dan ongeveer 14 dagen met deze groote dosis door te gaan.

Wij hebben te weinig ervaring om een oordeel uit te spreken over de benoodigde dagelijksche hoeveelheid, die gebruikt zal moeten worden nadat het bloedbeeld ongeveer normaal geworden is, teneinde een recidief te voorkomen. Ver-

moedelijk zal deze dosis doorloopend toch minstens tweemaal[1]) daags een eetlepel zijn.

Het poeder wordt het best ingenomen vlak vóór of met het eten en het zal, naar Amerikaansch voorschrift, zijn aan te bevelen, tevens veel biefstuk te laten gebruiken. In deze kliniek is dit voorschrift niet speciaal gevolgd en kregen de patiënten het gewone, degelijke voedsel.

De toediening van Ventraemon kan op verschillende manieren geschieden, b.v. gemengd met het voedsel, in bouillon, met citroen- of andere limonadestroop, met of zonder toevoeging van water, mits het poeder vóór het innemen niet verhit wordt.

---

[1]) Patiënte II gebruikt sedert eind April tweemaal daags een eetlepel Ventraemon in plaats van de leversoep om den anderen dag. De leversoep ging geweldig tegenstaan en bovendien bleek het dat het gebruik van Ventraemon goedkooper is. Zij ziet er bizonder goed uit, is vroolijk en levenslustig en heeft op het oogenblik een haemoglobinegehalte van 100 % (6/6/30).

LITERATUUR-OPGAVE.

Addison, T.: Med. Gaz. XLIV, 161, 1849; en Diseases of the Suprarenal Capsules, Londen 1855.

Bartels, H. en *Jordans, G.:* Levertherapie en Pernicieuse Anaemie. Twee Resistente Gevallen. Geneesk. Gids 7 Maart 1930.

Bartlett, C. J.: Journ. Am. Med. Ass. LX, 176, 1913.

Beckmann: Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Med. Wiesbaden 1928, pag. 368.

Bell, Thomas and *Means:* Studies on the Red Cell Diameters I. In Health and Pernicious Anemia. Journ. Clin. Investigation. 1926 III 229.

Bennet, T. I. and Ryle, J. A.: Studies in Gastric Secretion. A. study of Normal Gastric Function, Based on the Investigation of One Hundred Healthy Men by Means of the Fractional Method of Gastric Analysis. Guy's Hosp., Rep., 1921, LXXI, 286.

Biermer: Korrespondenz bl. f. Schweiz. Aerzte, II No. 1, 1872.

Bloomfield, A. L., and *Keefer, C.S.:* Clinical Studies of Gastric Function, Journ. Am. Med. Assn., 1927, LXXXVIII, 707.

Borgbjaerg, A. und *Lottrup, M. C.:* Blutuntersuchungen bei der Achylie, Speziell mit Rückblik auf der Perniziöse Anämie. Act. Med. Scand. Vol. LXXII, 1929, 539.

Brandes, T.: Ueber die Beziehung der Perniziösen Anämie zur Magencarcinom, Med. Klin. 1921, XVII, 189.

Brewer & Fraser: Brit. Med. Journ. I (4 Febr.) 1928.

Braun: Untersuchungen an Vitalgefärbten Erythrocyten. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Med. Wiesbaden 1928, pag. 335.

Brill, I. C.: The specificity of the Minot-Murphy diet in P. A. Journ. Am. Med. Assn. Bd 89, 1927 p. 606 & 1215.

Brouwer, B.: Over het Zenuwstelsel bij Anaemia Perniciosa. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1928, 1e helft, blz. 777.

Brown, W. Langdon: Predestination in Disease. Brit. Med. Journ. I, 1930, 521.

Cabot, R. C.: Osler and Macrae's Syst. of Med. IV, 619, 2nd Ed. 1915.

Carlson, A. J.: The Secretion of Gastric Juice in Health and Disease. Physiol. Rev. 1923. 3, 34.

Cahn, A. & Von Mehring, J.: Deuts. Arch. f. klin. Med. XXXIX, 233, 1886.

Castle, W. B.: Achlorhydria and Pernicious Anemia. Brit. Med. Journ. I, 1929, 1120.

Castle, W. B.: Observations on the Etiologic Relationship of Achylia Gastrica to Pernicious Anemia.
I The Effect of the Administration to Patients with. P. A. of the Contents of the Normal Human Stomach, Recovered after the Ingestion of Beef Muscle. Am. Journ. Med. Sci. II, 1929, 748.

Castle, W. B. en *Bowie, M. A.:* A Domestic Liver Extract for use in P. A. Journ. Am. Med. Assn. June 1, 1929, Vol. 92, 1830—1832.

Castle, W. B. & Locke, E. A.: Observations on the Etiologic Relationship of Achylia Gastrica to Pernicious Anemia, read before the annual meeting of the American Society for Clinical Investigation, Washington, D. C., April 30, 1928; Journ. Clin. Invest. 6: 1928, 2—23.

Castle, W. B. & Townsend, W. C.: Observations on the Etiologic Relationship of Achylia Gastrica to Pernicious Anemia: II The Effect of the Administration to Patients with Pernicious Anemia of Beef Muscle after Incubation with Normal Human Gastric Juice. Am. Journ. Med. Sc. II, 1929, 764.

Cohen, A. E.: Subacute Combined Sclerosis Progressive during Remission of Pernicious Anemia. Journ. Am. Med. Assn. June 2, 1928.

Cohn, Minot, Pulton, Ulrich, Sargent, Weare and *Murphy:* The Nature of the Material in Liver, Effective in P. A. Journ. Biol. Chem. 74, LXIX (July) 1927.

Cohn, E. Minot, J. R., Alles G. A. and *Salter W. T.:* The Nature of the Material in Liver, Effective in Pernicious Anemia. Journ. Biol. Chem. 77: 325 (May) 1928.

Conner, H. M.: Hereditary Aspect of Achlorhydria in Pernicious Anemia: A Study of Gastric Acidity in 154 Relatives of 109 Patients, having Pernicious Anemia. Journ. Am. Med. Assn. March 1, 1930, 606.

Conner, H. M.: The Theatment of Pernicious Anemia with Swine Stomach. Journ. Am. Med. Assn. 1930 (8th Feb.) 388.

Cooks, W. E.: The Artificial Production of Punctate Basophilia and Reticulation in Erythrocytes. Am. Journ. Med. Sci. 177: 537, 1929.

Cornell: Hydrochloric Acid as a Prophylactic Measure against Pernicious Anaemia; Journ. Indiana Med. Assn. 22 : 104. (March) 1929.

Dameshek, W.: The Reticulated Red Cells and their Clinical Significance. Boston. Med. and Sci. Journ. 194 : 759 (Apr. 29) 1927.

Davidson and *Galland:* Pernicious Anemia, Edinburgh 1930.

Davidson, P. B., Willcox, E. and *Haagensen, C. D.:* Gastric Excretion of Neutral Red. Journ. Am. Med. Assn., 1925, 85, 794.

Davidson, L. S. P.: The Etiology of Pernicious Anaemia: A Review of the Factors Concerned in its Production. Edinburgh Med. Journ., 1928, 35, 322.

Davidson, L. S. P. and *Mc. Crie, J. G.:* The Phenomenon of the Reticulation and Alteration in Size of Red Blood Corpuscles after Liver Therapy. Lancet 2, 1014 (Nov. 17) 1928.

Decastello, A.: Wien. Klin. Woch. XXXVI, 258, 1923.

Dennig, H.: Perniziöse Anämie nach Magenresektion. Münch. med. Woch., 1927, 76, 633.

Dreverman, P.: Beitrag zur Frage der totalen Magenresektion, Deutsch Zeitschr. f. Chir., 1920, 153, 145.

Edelman, Mohler & Eichhorn: Textbook of meet hygiene with special consideration of antemortem and postmortem inspection of food-producing animals. Ed. 5, 1925. Philadelphia, Lea & Febiger.

Eichhorst, H.: Centralblatt f. d. med. Wissensch. Jun. 24, 1876. Die Perniziöse Anämie. Leipzig 1878.

Einhorn, M.: On Achylia Gastrica. Med. Record 1892.

Elders, C.: Tropical Sprue and Pernicious Anaemia. Lancet 1925, 1, 75.

Eve, F. C.: The Early Diagnosis of Pernicious Anaemia by the Halometer. Brit. Med. Journ. II, 1929, 48.

Faber, K.: Chronic Gastritis: Its Relation to Achylia Gastrica and Ulcer. Lancet 1927, II, 902.

Faber, K. & Gram, H. C.: Relations between Gastric Achylia and Simple and Pernicious Anemia, Arch. Int. Med., 1924, 34, 658.

Faber und *Nyfeldt,* Brugsch., Spez. Path. und Ther. I. Erganz. bd. Berlin 1928.

Faber, K.: Berl. Klin. Woch., L, 958 (1913); Act. Med. Scand. Suppl. III, 275 (1922); Presse Méd. XXX, 873 (1922).

Faber, K.: Beitrag zur Pathologie der Verdauungsorgane, p. 19, Berlin 1905.

Finney, J. T. M. and *Rienhoff, W. F.:* Gastrectomy. Arch. Surg., 1929, 18, 140.

Flemming, G. W. T. H.: Liver Treatment of Pernicious Anaemia: its Effect on the Polynuclear Leucocyte Count. Brit. Med. Journ. I, 1929, 638.

Gilbert, A. & Smile-Weil, P.: Bull. et Méd. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Nov. 25. 1910.

Gilford, H.: Lancet 1923. I. 64.

Gloor, H. W.: Fol. Haematol. Bd. 39, Hft. 4.

Grosh, L. C. & Stifle, J. L.: The Diameter of Red Blood Cells in the Differentiation of Anemias. Arch. Int. Med., 1925, XXVI, 874.

Gompertz, L. M. & Vorhaus, M. G.: Studies on the Action of Histamine on Human Gastric Secretion, Journ. Lab. and Clin. Med., 1925, II, 14.

Gorter, E. & De Graaf, W. C.: Klinische Diagnostiek. Leiden 1923.

Gulland, G. L. & Goodall, A.: The Blood, p. 111, 2nd Edition; Edinburgh 1914.

Hampson & Shackle: Megalocytic and Non-megalocytic Anaemias. Guy's Hosp. Rep. 1924, XXIV, 193.

Hartman, H. R.: Blood Changes in a Gastrectomized Patient, Simulating those in Pernicious Anemia. Am. Journ. Med. Sci., 1921, 162, 201.

Hesz: Münch. Med. Woch. 34, 1483, 1928.

Hittmair, A. — Deut. med. Woch., LV, 398, 1929.

Hitzenberger: Wien. Klin. Woch. 1930 no. 9.

Hunter, W.: Brit. Med. Journ. 1890 *i* 789. Pernicious Anaemia, London 1900; Severest Anaemias. London 1910; & Brit. Med. Journ. 1922 I 421.

Hurst, A. F.: An Address on Addison's Anaemia and Subac. Comb. Degeneration of the Spinal Cord. Brit. Med. Journ. 1924, 1, 93.

Hurst, A. F.: The Pathogenesis, Phophylaxis and treatment of Pernicious Anaemia. Brit. Med. Journ. II, 1927, 676.

Hurst, A. F.: Essays and Addresses on Digestive and nervous Diseases and on Addison's Anaemia and Asthma. London. William Heinemann, Ltd. 1924.

Hurst, A. F.: Achlorhydria: Its Relation to Pernicious Anaemia and other Diseases. Lancet I, 1923, 111.

Johansen: Achylia in Pernicious Anemia after Liver Treatment. Journ. Am. Med. Assn. 92, 1728 (May 25) 1929.

Jörgensen, St. & Warburg, E. J.: Act. Med. Scand.: 64 — 107 — 1927; 69 — 537 — 1928; 70 — 193 — 1929.

Keefer, C. S., and *Bloomfield, A. L.:* The Significance of Gastric Anacidity, Bull. Johns Hopkins Hosp., 1926, 39, 304.

Klein: Wien. Klin. Woch., 1891, 4, 721.

Kopeloff: Is the Stomach a Focus of Infection? Am. Journ. Med. Sci. 1923, I, 120.

Kuiper: Ned. Tijdschr. v. Geneesk.: 1929 — 4738.

Levin, S. A. & Ladd, W. S.: Pernicious Anemia: A Clinical Study of One Hundred and Fifty Consecutive Cases with special Reference to Gastric Anacidity, Bull. Johns Hopkins Hosp., 1921, 32, 254.

Lichtheim: Neurol. Centralbl., VI, 235, 1887.
Martius & Lubarsch: Achylia Gastrica. Leipzig u.W. 1897.
Mathews, A. P.: Physiological Chemistry, 4th Ed.; London, Bailliere, Tindall and Cox. 1928.
Means, J. H. & Richardson, W.: Impression of Nature of Pernicious Anemia in Light of the Newer Knowledge, Journ. Am. Med. Assn., 1928, 91, 923.
Medearis, D. N. & Minot, G. R.: Studies on Red Blood Cell Diameter — In Pernicious Anemia before and during marked Remissions, and in myelogenous Leukemia. Journ. Clin. Invest., Febr. 20, 1927. Vol. III, 541—53.
Melland, C. H.: The Treatment of Pernicious Anaemia by Liver. Brit. Med. Journ. II, 1929, 9.
Meulengracht, E.: The Hereditary Factor in Pernicious Anemia. Am. Journ. Med. Sci. 1925, I, p. 177.
Milark: Klin. Woch. 12 Nov. 1929.
Minot, G. R.: Pernicious Anemia treated by a special Diet. Bost. Med. & Surg. Journ. 1926, 8, 429.
Minot, G. R. & Murphy, W. P.: A diet, rich in Liver, in the Treatment of Pernicious Anemia. Journ. Am. Med. Assn. 1927, 89, 759.
Minot, G. R. & Murphy, W. P.: Treatment of Pernicious Anemia by a special Diet. Journ. Am. Med. Assn. 1926, LXXXVII, 470.
Minot, G. R., Murphy, W. P. & Stetson, R. P.: The Response of the Reticulocytes to Liver Therapy: Particularly in Pernicious Anemia. Am. Journ. Med. Assn., 1928, 175, 581.
Minot, G. R., Cohn, E. J., Murphy, W. P. & Lawson, H. A.: Treatment of Pernicious Anemia with Liver Extracts: Effects upon the production of Immature and Mature Red Blood Cells. Am. Journ. Med. Sci. 1928, May, 581.
Miyagi, J.: Unsere Erfahrungen mit der Totalextirpation des carcinomatösen Magens. Arch. f. Klin. Chir., 1927, 149, 296.
Moynihan, B. G. A.: A Case of Complete Gastrectomy. Lancet, 1911, ii, 430.
Mustelin, O.: Act. Med. Scand., LC1, 411 (1922).
Naegeli, O.: Deutsch. Arch. Klin. Med., CXIV, 221 (1918).
Naegeli, O.: Blutkrankheiten. 4 Aufl. Berlin (1923).
Naegeli, O.: Ist die Perniziöse Biermersche Anämie eine konstitutionnelle Krankheit? Fol. Haematologica XXXIV, 1, p. 1.
Noël Fiessinger: Le Traitement des Anémies par la Methode de Whipple. Doin & Cie, Paris, 1930.
Oehme, C.: Zur Lebertherapie. Therapie der Gegenwart. I, 1930, 6.
Patek, A. J.: Journ. Am. Med. Assn. LVI, 1315, 1911.

Price-Jones, C.: The Variation in the Sizes of the Red Blood Cells. Brit. Med. Journ. 1910, II, 1418.

Price-Jones, C.: Blood Pictures. 1920, 2nd Ed. John Wright & Sons, Bristol.

Price-Jones, C.: Anisocytosis with Special Reference to Pernicious Anaemia. Guy's Hosp. Rep. 1924, LXXIV, 10.

Price-Jones, C.: The Diameters of the Red Cells in Pernicious Anaemia and in Anaemia, following Haemorrhage. Journ. Pat. and Bact. 1922 XXV, 487.

Pulfer, H.: Rektale Anwendung von Leber bei Perniziöser Anämie. Therapie der Gegenwart, Juli 1929.

Pijper, A.: A Liver Diet and the Red Cell Diameter in Addison's Anaemia. Journ. Med Assn. South Africa. 1928, 11, 483.

Pijper, A.: An Improved Diffraction Method for Diagnosing and Following the Course of Pernicious and other Anaemias. Brit. Med. Journ. I, 1929, 635.

Quincke, H.: Volkmanns Sammlung Klin. Vorträge, *ii,* 797, 1876.

Renshaw, A.: Treatment of Pernicious Anaemia with Dessicated Hog's Stomach. Brit. Med. Journ. I, 1930, 334.

Riley, W. H.: Achlorhydria Preceding Pernicious Anemia, Journ. Am. Med. Assn., 1925, 85, 1908.

Rosenow, G.: Behandlung der Perniziösen Anämie mit getrocknetem Schweinemagen. Klin. Woch. No. 14, 5 Apr. 1930, 652.

Schaumann, O.: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre, VI, 257 (1921).

Seyderhelm: Congres Inw. Geneesk. te Wiesbaden, 5 Mei 1928.

Seyfarth, Caryl: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die vitalfärbbare Erythrozyten. Folia haemat. 34 : 7, 1927.

Seyfarth, Caryl & Jurgens, R.: Untersuchungen über das Verhalten der vitalgranulierten roten Blutzellen (Reticulozyten) by Embryonen und Neugebornen: Virchows Arch. f. path. Anat. 266 : 676, 1927—'28.

Sharp, E. A.: An Anteanemic Factor in Dessicated Stomach. Journ. Am. Med. Assn. Vol. 93, no. 10, September 7, 1929, page 749.

Shaw, M. E.: A Case of Apparent Revovery from Addison's Anaemia and the Associated Achlorhydria. Guy's Hosp. Rep., 1926, 76, 294.

Snapper & Du Preez: Behandeling van Pernicieuse Anaemie met Poeder van Gedroogde Varkensmagen. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 15 Febr. 1930, 745.

Sturgis, C. G. & Isaacs, R.: Dessicated Stomach in the Treatment of Pernicious Anemia. Journ. Am. Med. Assn. Vol. 93, no. 10, Sept. 7, 1929, 747.

Todd, J. C. & Sandford, A. H.: Clinical Diagnosis by Laboratory methods. 1927. W. B. Saunders & Co.

Todd, A. T.: Symptoms, Pathology, Diagnosis and Treatment of Addisonian Anaemia. Brit. Med. Journ. II, 1926, 180.

Uhlhorn, E. J.: Totale Exstirpationen des Magen. Arch. f. Klin-Chir, 1927, 144, 593.

Vedder, A.: Experimenteele en Critische Bijdragen tot de Pathogenese en Therapie van de Ziekte van Addison—Biermer (Pernicieuse Anaemie). Mulder & Zoon, Amsterdam.

Waksman, S. A. & Davidson, W. C.: Enzymes; Baltimore, Williams & Wilkins Company, 1926, p. 67.

Weinberg, F.: Achylia Gastrica und perniziöse Anämie. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1918, 126, 447.

Weinberg, F.: Vorstadium und Frühstadium der perniziösen Anämie. Münch. Med. Woch. 1925, 5, 165.

Whipple, G. H.: Experimental Anemias, Diet Factors and Related Pathologic Changes of Human Anemias. Journ. Am. Med. Assn. Sept. 22, 1928, 863.

Whipple, G. H.: Hemoglobin Construction within the Body as Influenced by Diet Factors. A Consideration of Anemic Problems. Journ. Med. Sc. June 1928, 721.

Whipple, G. H. & Robscheit Robbins: Blood Regeneration in Severe Anemia. Am. Journ. of Phys. 1925, Bd. 72, p. 408.

Whipple, G. H. & Robscheit Robbins: Influence of Striated and Smooth Muscle Feeding, ibid. 1927, Bd. 79, page 260.

Whipple, G. H. & Robscheit Robbins: Influence of Kidney and Fish Liver and whole Fish, ibid. 1927, Bd. 79, page 271.

Whipple, G. H. & Robscheit Robbins: Simple experimental Anemia and Liver Extracts. Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med. 1927, Bd. 24, page 860.

Wilkinson, J. F.: Pernicious Anaemia. Brit. Med. Journ. I, 1930, 236.

Wilkinson, J. F. & Brockbank, W.: Pernicious Anaemia. Brit. Med. Journ. II, 1929, 12.

Yang, C. S. & Keefer, C. S.: The Response of the Reticulocytes in Secondary Anemias, following Various Forms of Treatment. Ach. of Int. Med. March. 1930, 456.

Zadek, I.: Schweiz. Med. Woch. L, 1089, 1921; Berl. Klin. Woch. LVIII, 1213, 1921.